

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1926-1927

N° 3

RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE DU CUIVRE

CHEZ

LES VÉGÉTAUX ET DANS L'ORGANISME HUMAIN

A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE (CANCER)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE PHARMACIEN SUPÉRIEUR DE 1^{re} CLASSE

Présentée et soutenue le Février 1927

PAR

B. GUÉRITHAULT

Docteur en médecine. Pharmacien de 1^{re} classe
Licencié ès sciences. Ancien interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris
Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Nantes
Pharmacien en chef des Hôpitaux de Nantes.

JURY { MM. GRIMBERT, *Président.*
DELEPINE, *Professeur.*
FABRE, *Agrégé.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1927

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE PHARMACIEN SUPÉRIEUR DE 1^{re} CLASSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0018

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1926-1927

N° 3

RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE DU CUIVRE

CHEZ

LES VÉGÉTAUX ET DANS L'ORGANISME HUMAIN

A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE (CANCER)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE PHARMACIEN SUPÉRIEUR DE 1^{re} CLASSE

Présentée et soutenue le Février 1927

PAR

B. GUÉRITHAULT

Docteur en médecine, Pharmacien de 1^{re} classe
Licencié ès sciences. Ancien interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris
Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Nantes
Pharmacien en chef des Hôpitaux de Nantes.

JURY { MM. GRIMBERT, *Président.*
 DELEPINE, *Professeur.*
 FABRE, *Agrégé.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1927

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
PERROT, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
G. DURSENT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.



PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
H. GAUTIER, O. ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
RADAIS, O. ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie
BÉHAL, Membre de l'Institut, C. ✱, ☉ I.	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, ✱, ☉ I.	Zoologie.
BERTHELOT, Membre de l'Institut, ☉ I.	Physique.
GRIMBERT, ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, O. ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. GUIGNARD, C. ✱, ☉ I. et H. GAUTIER, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G.O. ✱, ☉ I. et A. VILLIERS, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, ✱, ☉ I.	Minéralogie.
MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie.
GUÉRIN, ✱, ☉ I.	Botanique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, ✱, ☉ I.	MM. DELABY, ☉ A.	MM. LAUNOY, ✱, ☉ A.
DAMIENS, ✱, ☉ A.	TASSILLY, ✱, ☉ I.	HÉRISSEY, ✱, ☉ I.
PICON, ☉ A.	GUÉRIN, ✱, ☉ I.	MASCRÉ, ☉ I.
FABRE, ☉ A.	LUTZ, ✱, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ✱, ☉ I.	Chimie générale.
COUSIN, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ☉ I.	Microbiologie.
N...	Travaux généraux de 4 ^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, ☉ I.

A MON MAÎTRE

M. le Professeur GABRIEL BERTRAND

Membre de l'Institut.
Professeur de chimie biologique à la Faculté des Sciences
et à l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'honneur

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAÎTRE

M. M. JAVILLIER

Maître de conférences à la Faculté des Sciences
Directeur du Laboratoire de chimie physiologique
A l'Institut des recherches agronomiques
Chevalier de la Légion d'honneur.

Hommage de vive reconnaissance

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur L. GRIMBERT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de chimie biologique à la Faculté de
Pharmacie de Paris
Officier de la Légion d'honneur.

Hommage très respectueux,

RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE DU CUIVRE

CHEZ LES VÉGÉTAUX ET DANS L'ORGANISME HUMAIN

A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE (CANCER)

INTRODUCTION

Les éléments que l'on rencontre dans les cellules végétales et animales peuvent être scindés en deux groupes : Ce sont d'abord les éléments fondamentaux qui forment la plus grande partie de ces cellules et comptent parmi ceux auxquels M. Gabriel Bertrand réserve le nom de plastiques pour bien rappeler que leurs combinaisons constituent la masse des tissus. A côté certains éléments n'existent qu'en très petites quantités, souvent même à l'état de traces, c'est à ces derniers que M. G. Bertrand réserve le nom d'infiniment petits chimiques ou d'éléments catalytiques, nom qui évoque le mode d'action qu'on est conduit à leur attribuer.

Jusqu'à une époque relativement récente, il était admis que parmi les corps simples connus, un petit nombre seulement, une douzaine environ, entrent d'une façon constante dans la constitution des êtres vivants. C'étaient l'hydrogène, le carbone, l'azote, l'oxygène, le phosphore, le soufre, le chlore, le silicium, le potassium, le sodium, le magnésium, le fer. Les perfectionnements apportés aux méthodes de la chimie analytique, l'utilisation de méthodes physiques comme l'analyse spectrale ont permis depuis un certain nombre d'années

de déceler dans les cendres des tissus végétaux et animaux la présence de corps existant toujours en minime quantité, même à doses extraordinairement faibles.

Parmi les métalloïdes, le fluor a été trouvé par A. Gautier et Claussmann (1912-1920) dans tous les végétaux et dans tous les organes et tissus de l'animal mais à des degrés différents.

Le brome, d'après les recherches de Bourcet (1900), Labat (1912), Damiens (1920) est un élément constant de tous les organes de l'homme et des animaux.

L'iode trouvé par Bourcet (1900) 110 fois sur 235 plantes, existe non seulement dans la glande thyroïde et le sang mais encore dans presque tous les organes.

Les travaux de A. Gautier, de G. Bertrand, de Jadin et Astruc, de Kohn Abrest ont montré que l'arsenic existe normalement chez les êtres vivants.

Le bore, signalé par Jay en 1895 à été dosé chez les végétaux par Agulhon (1910) et trouvé dans tous les organes animaux par G. Bertrand et Agulhon (1913).

Parmi les métaux, le manganèse dont les travaux de G. Bertrand, Griffiths, Jadin et Astruc (1912-1914), G. Bertrand et Medigreceanu (1912), G. Bertrand et M^{me} Rosenblatt (1921-1922), Reinmann (1920), ont démontré la présence dans toutes les cendres végétales et dans les organes de l'homme et des animaux.

Le zinc, trouvé par Forshammner dans les plantes marines a été décelé et dosé dans de nombreuses cendres végétales par Javillier (1908). Les travaux de Lechartier et Bellamy Raoult et Breton, Ghigliotto (1918), Delezenne (1919), G. Bertrand et Vladesco 1920-1923, Sinichia Giava (1920), Bodansky (1921), Cristol (1922), ont montré que le zinc existe également dans tous les tissus chez l'homme et l'animal.

Le nickel et le cobalt ont été décelés et dosés chez les végétaux (G. Bertrand et Mokragatz 1922), Vernadsky (1922)

et dans les tissus animaux (G. Bertrand et Mechebœuf 1925),

L'étain (Misk 1923) est aussi un élément normal de l'organisme humain.

Le titane a été trouvé dans les plantes (Geilmann, Sandvoihch (1920).

Le vanadium, le cérium, le rubidium, le césium, le chrome le molybdène etc., ont été décelés dans les cendres végétales par divers auteurs.

Enfin la recherche du cuivre, qui fait l'objet de ce travail a donné lieu à un nombre considérable de travaux.

*
* *

De nombreuses expériences ont montré d'une façon décisive que les matières minérales sont indispensables à l'entretien de la vie. Pour une complète démonstration de ces faits l'analyse chimique des végétaux et des animaux doit être associée à la méthode synthétique; c'est elle qui nous renseigne alors sur l'utilité et le degré d'importance des éléments trouvés. Les travaux entrepris dans cet ordre d'idées sur les éléments fondamentaux par Boussingault, Liebig et Georges Ville ont conduit à l'emploi des engrais dits chimiques.

De même les recherches plus récentes sur le rôle physiologique des composés rares ont élargi considérablement nos connaissances sur certains processus vitaux. Pour bien montrer l'importance de ces impondérables il n'est pas sans intérêt de rappeler les belles recherches de G. Bertrand sur les oxydases. Cet auteur étudiant le latex du rhus succédana en sépare une substance oxydable le laccol et un ferment soluble, la laccase. Cette laccase est une diastase oxydante dont les cendres sont relativement riches en manganèse.

En fractionnant une solution de laccase on obtient des préparations à teneurs diverses en métal et il se trouve que l'activité oxydasique est proportionnelle à la teneur en manganèse. Bien plus, une laccase sans manganèse devient totalement inactive. Ces faits curieux ont conduit M. G. Bertrand à étudier différents sels de manganèse comme convoyeurs d'oxygène. Leur activité va croissant des sels à acides minéraux aux sels à acides organiques. La laccase paraît donc se comporter comme une combinaison organique de manganèse, une sorte de sel de manganèse à acide faible. Ces expériences ont donc bien établi le rôle capital que peut jouer un élément à faible dose, le manganèse dans les phénomènes oxydasiques et la façon d'être de cet élément lui a fait donner le nom d'élément catalytique, dont on a étendu l'appellation aux corps décélés jusqu'ici en petite quantité.

La méthode synthétique nous apprend du reste que le manganèse est utile à la totalité du monde végétal. Par des recherches dans le même sens, Raulin a indiqué l'utilité du zinc dans le développement de l'*aspergillus niger* et Javillier, dans une série de travaux, a établi notamment l'extraordinaire sensibilité de l'*aspergillus* vis-à-vis du zinc et montré que les plantes vertes peuvent bénéficier de l'influence de cet élément à doses faibles. L'importance physiologique du zinc apparaît aussi chez les animaux. Pour G. Bertrand et Vladesco il intervient chez les vertébrés dans la fonction de reproduction et sans doute aussi dans les processus de régulation et de sécrétion interne.

Delezenne a montré la richesse des venins en zinc et le rapport entre la teneur en métal et la toxicité.

D'autres recherches ont démontré l'utilité du bore pour certains végétaux supérieurs, du fer dans la formation de la chlorophylle, la nécessité du magnésium pour tous les végétaux etc... et tous ces travaux, après les études sur la laccase

et la pectase ont fait admettre cette hypothèse de M. G. Bertrand que toutes les diastases qui jouent un rôle si considérable dans les phénomènes vitaux seraient constituées par un complexe organo-minéral dont l'activité est liée au groupement minéral.

Un autre exemple montrera encore comment certains corps chimiques à l'état de traces ont des actions considérables sur la vie. Le chætopterus, variété d'échinoderme a des œufs qui se développent dans l'eau de mer grâce à l'action de spermatozoaires. Si l'on place ces œufs dans l'eau de mer privée de spermatozoaires ils ne se développent pas, mais si au lieu de spermatozoaires on ajoute au milieu un peu de chlorure de potassium, les larves apparaissent en quelques heures. Il est vrai que dans ces conditions la vie des œufs est éphémère mais ce fait très curieux nous montre qu'une substance chimique à faible dose est capable de remplacer dans une certaine mesure un élément organisé et permet de supposer que les spermatozoaires provoquent la division de la cellule œuf par des substances chimiques.

N'y-a-t'il pas lieu de se demander si chez les êtres supérieurs l'exercice normal des fonctions vitales n'est pas dû aussi à la présence d'éléments du même ordre que le zinc pour l'aspergillus et lorsqu'on trouve dans l'organisme des traces d'arsenic, de nickel, de cobalt ou même de cæsium que révèle seule l'analyse spectrale n'est-on pas en droit de supposer que ces corps ont un rôle biologique considérable peut-être égal à celui du chlore ou du sodium.

Les études synthétiques sur les éléments rares qui jusqu'ici avaient été jugées impossibles à réaliser chez les organismes supérieurs ont été tentées avec succès par M. G. Bertrand qui a montré l'importance physiologique du zinc en expérimentant chez la souris. Mais ce programme a trouvé toute son application dans l'étude des végétaux et surtout de quelques

microorganismes, lesquels se prêtent à une étude précise de ce problème.

Les résultats de ces expériences intéressent au plus haut point l'agronomie. On a pu, en effet, avec quelques millièmes de manganèse accroître certaines récoltes de 20, quelquefois de 40 %. Ainsi un développement nouveau de la chimie agricole a pris naissance et déjà se sont imposés les engrais catalytiques, adjuvants nécessaires des engrais chimiques.

Mais déjà la recherche et le dosage des « infiniment petits chimiques » n'ont pas un simple intérêt théorique ; la toxicologie et la thérapeutique ont déjà bénéficié grandement des résultats acquis par ces recherches.

La connaissance de l'arsenic normal dans les tissus humains permet à l'expert de rejeter l'intoxication médicamenteuse ou criminelle lorsque la quantité trouvée n'atteint pas un certain chiffre.

Enfin tout récemment le nickel et le cobalt ont pris rang en thérapeutique grâce aux recherches de G. Bertrand et Machebœuf qui, après avoir montré la richesse en nickel du foie, du pancréas et de l'insuline ont songé à la possibilité d'améliorer les préparations insuliniennes par l'addition de ces deux métaux. Ceux-ci régularisent l'action de l'insuline et la rendent plus durable. Bien mieux la simple ingestion de très petites doses de nickel et de cobalt permet même d'obtenir une amélioration très nette dans certains cas de diabète (G. Bertrand. Rathery).

Tous ces faits montrent bien l'importance qui s'attache à l'étude des infiniment petits chimiques et il y a lieu de n'en négliger aucun, si minime qu'il apparaisse.

A la suite des recherches initiales de M. G. Bertrand beaucoup de travaux dans cet ordre d'idées ont été entrepris et sont encore en cours d'étude.

J'ai commencé ce travail dès 1910 sur les conseils de M. le Professeur G. Bertrand qui m'a fait l'honneur de

m'admettre dans son laboratoire et que je suis heureux de remercier pour le bienveillant intérêt qu'il m'a toujours montré. Mes recherches ont été continuées au Laboratoire central d'analyse de l'école supérieure de Pharmacie. Interrompues pendant les années de guerre et par les obligations de l'enseignement, je les ai terminées dans les Laboratoires de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Au début de ces recherches dont j'ai publié les premiers résultats en 1911 et 1920, je m'étais proposé — après l'étude d'une technique éprouvée — d'évaluer la teneur en cuivre de toute une catégorie de végétaux et de rechercher ensuite le rôle physiologique de ce métal, en particulier par des dosages dans les différents tissus d'une même plante ; mais la seconde partie de ce travail a été en partie effectuée par deux savants : MM. Maquenne et Demoussy qui publièrent leurs résultats en 1919-1920.

J'ai pu cependant étudier, grâce à l'initiative de M. Javillier, la localisation du cuivre dans les différentes parties du grain de blé. Mais une question très importante restait à résoudre : celle de la présence du cuivre chez l'homme qui, admise par les uns est niée encore par d'autres dont les auteurs d'un récent traité de toxicologie qui écrivent « ne pas croire au cuivre normal dans les tissus humains ». J'ai pensé qu'il était intéressant de refaire une étude à ce sujet et de comparer les teneurs en cuivre chez l'homme sain et chez l'homme malade, de rechercher en particulier si — comme on l'a prétendu — la prolifération cancéreuse n'est pas due à une carence en cuivre.

Je diviserai ce travail en 4 chapitres.

Le premier chapitre comprendra l'historique de la recherche du cuivre chez les animaux et les végétaux et la critique des méthodes employées.

Au 2^e chapitre. — J'exposerai les réactions analytiques du

cuivre, leurs limites de sensibilité et les méthodes de recherche et de dosage employées au cours de ce travail.

Le 3^e chapitre donnera : 1^o l'application aux végétaux et à quelques aliments d'origine animale avec les tableaux des chiffres trouvés.

2^o La recherche de la répartition du cuivre dans le grain de blé et dans les produits de la mouture.

Le 4^e chapitre donnera les résultats obtenus dans la recherche du cuivre de l'organisme humain à l'état normal et à l'état pathologique.

Enfin j'établirai *les conclusions*.

CHAPITRE I

§ 1

HISTORIQUE DE LA RECHERCHE DU CUIVRE CHEZ LES VÉGÉTAUX ET LES ANIMAUX

Le cuivre a une longue histoire. Très commun, il fut le premier métal employé par l'homme et ses sels eurent longtemps la faveur des empoisonneurs ; aussi nombreux sont les auteurs qui depuis quelque cent ans ont attaché leurs noms à son étude. C'est dire que sur ce sujet les discussions furent nombreuses, les résultats toujours commentés et souvent contredits. Ces études sur le cuivre étaient faites surtout au point de vue de la toxicologie, de l'hygiène domestique et professionnelle. Après que certains chercheurs crurent trouver du cuivre dans l'organisme animal on le rechercha également chez les végétaux. La présence du cuivre dans l'hémocyanine, pigment respiratoire des mollusques et des crustacés laissait soupçonner un rôle biologique essentiel à ce métal.

Pour refaire l'historique avec intérêt il est donc nécessaire de passer en revue tous les travaux parus sur ce sujet et de mettre dans l'ordre chronologique les recherches portant sur les êtres vivants, animaux et végétaux.

Margraff (1768) est le premier chimiste qui ait trouvé du cuivre dans une matière organique. Il avait reçu de l'académie royale un sel qu'on prétendait provenir de l'urine de

rhinocéros. L'analyse démontra que le sel était formé de sulfate d'alumine et de sulfate de fer cuivreux. Margraff observe que l'origine du sel en question est douteuse.

Vers 1780 *J. P. Franck* constate la présence du cuivre dans le résidu obtenu par la combustion du papier mais comme on l'a fait remarquer, cela ne prouvait pas que le cuivre existait réellement dans le papier, les chiffons étant traités souvent par des sels de cuivre.

Vauquelin, cité par Chevalier, trouve du cuivre en analysant une plante mais n'y prête pas attention tellement ce résultat lui semblait extraordinaire. Plus tard il décèle du cuivre dans le sang, mais ce sang avait coagulé dans une bassine en cuivre.

John 1816, cité par Lehmann et Bucholy 1817 trouvent du cuivre chez les végétaux.

Meissner en 1817 a reconnu l'existence du cuivre dans les cendres d'un grand nombre de végétaux indigènes et exotiques mais en quantité trop petite pour être évaluée. Il lavait les cendres à l'eau, faisait bouillir avec l'acide hydrochlorique, saturait la dissolution par l'ammoniaque de façon à ne laisser que peu d'acide, puis plongeait une lame de fer ou de zinc qui prenait l'aspect cuivré au bout de un ou deux jours.

Sarzeau en 1830 critique le travail de Meissner et pense que la difficulté d'évaluation tient beaucoup plus à l'imperfection du procédé qu'à la quantité de cuivre à déterminer. Il propose un moyen de recherche plus long mais qui permet de déterminer de petites quantités. Ce procédé se réduit : 1° à précipiter par l'ammoniaque la solution nitrique des cendres additionnée d'eau ; 2° à précipiter le cuivre à l'état de prussiate de cette dissolution dans l'ammoniaque ; 3° à décomposer ce prussiate par le feu et former un sulfate avec l'acide sulfurique faible ; 4° à décomposer ce sulfate par une lame de fer. Par ce procédé l'auteur a pu peser

1 milligramme de cuivre retiré d'un kilogramme et demi de matières végétales. Mais il termine son mémoire en se demandant si son procédé est bien exact.

Chevreul, en 1832 annonce qu'il n'a pas trouvé de cuivre dans des chairs recueillies par lui et pense que le cuivre est introduit par les instruments des bouchers. Il trouve une trace de Cu dans 300 grammes de froment cueilli à l'Hay (banlieue de Paris). Il conclut que le cuivre trouvé est souvent accidentel.

Sarzeau, la même année, étend son travail après la communication de Chevreul. Il trouve que les chairs, enlevées par lui, comme le sang, donnent environ un milligramme de cuivre par kilogramme et pense que le cuivre n'est pas accidentel et fait partie constituante de l'organisme même. Pour le sang il prit 799 grammes de sang sec de bœuf correspondant à 4 kgr. 286 de sang frais (la dessiccation se fit dans une chaudière en fonte). La masse séchée fut brûlée dans un creuset de terre et donna 26 gr. 73 de cendres. Par l'eau on enleva 20 gr. 28 et dans ces cendres solubles on ne trouva pas trace de cuivre. Dans la liqueur provenant des cendres insolubles on retira 3 milligrammes de cuivre mais on pensa qu'il y en avait plus car en calcinant le prussiate, celui-ci retenait des sels ammoniacaux dont les vapeurs entraînent le métal (La flamme entourant le creuset était colorée en bleu).

Chez les végétaux, *Sarzeau* retrouve du cuivre dans le froment et dans plus de 100 végétaux. Il vérifie ses réactifs et creusets et donne ses résultats comme certains. Il trouve par exemple le cuivre dans les plantes suivantes, par ordre décroissant : tiges de genêt, aunée (racines), lierre terrestre, tous les cafés, les trois quinquinas, le lin, opium, tête de pavots, garance, son, douce-amère, sureau (fleurs), sassafras, (à l'intérieur d'une buche), menthe, poivre, melilot, bétoine, oseille, digitale, ronces, hysope, rue, belladone, verbascum,

sauge, ortie, romaine, guimauve (tiges), mauve (tiges). Sarzeau dit qu'on ne peut accuser le sol puisque sur trois plantes cultivées dans un même carré de jardin, une seule, l'oseille donne du cuivre, les deux autres, vigne et pomme de terre n'en contiennent pas. Il n'a pu déceler le cuivre dans le blé, l'avoine, l'orge, le seigle, le sarrasin, le riz. Il donne les chiffres suivants : pour le quinquina gris 0 gr. 005 ‰, les cafés 0,008, le froment 0,0046, la farine 0,00066 (celle-ci d'après Sarzeau ne doit son cuivre probablement qu'au son retenu). La fécule de pomme de terre 0. Sarzeau termine son mémoire en disant que la solubilité du prussiate de cuivre bien que faible est la première cause s'opposant à l'entière exactitude du travail, et que le fer ne précipite pas exactement le cuivre. Les quantités de cuivre dosées doivent donc toujours se trouver au-dessous de la vérité mais jamais au-dessus.

P. Peretti, en 1832 publie un travail sur la présence du cuivre dans les vins mais il avait employé du noir animal qui comme l'a démontré plus tard Chevalier enlève le cuivre.

Boutigny, en 1833 trouve que le blé et autres végétaux ne contiennent pas toujours du cuivre. La présence du métal n'est décelée que lorsque le sol en contient, donc le cuivre n'est pas le résultat de l'acte de la végétation, mais bien de l'absorption. Il termine son mémoire en déclarant que la présence du cuivre nécessite de nouvelles recherches médico-légales.

Bouchardat (1837) après avoir utilisé le procédé donné par Sarzeau annonce la présence du cuivre dans les moules et fait dépendre de ce métal l'action vénéneuse de ces mollusques. (Cette opinion est combattue par Orfila qui ne peut concevoir l'introduction de cuivre dans le corps de ces mollusques, puisque les analyses d'eau de mer n'ont jamais démontré la présence d'un atome de cuivre).

Devergie et Osmin Hervy en 1838, chargés d'expertises judiciaires trouvent du cuivre dans l'intestin et dans un

autre cas aussi dans l'estomac et l'intestin. Ils concluent à empoisonnement par le cuivre, mais ces résultats les incitent à effectuer d'autres recherches. Ils trouvent du cuivre et du plomb chez des individus normaux ou non. Devergie trouve encore du cuivre dans une autre expertise, alors que la mort avait été due à l'arsenic. Il modifia son procédé de recherche toxicologique et au lieu de rechercher cuivre et plomb dans les cendres il traite directement les tissus par l'eau additionnée d'acide acétique et il fait bouillir dans ce liquide pour éviter les erreurs de l'incinération.

Devergie (1840) cité par *Lehmann* 1893 évalue à 0 gr. 0016 la dose de cuivre existant dans 1.000 grammes de rein.

F. de Cattanel et Plattner (1839) recherchent si le cuivre est congénital c'est-à-dire s'il « serait partie élémentaire et naturelle de nos tissus », ou bien s'il est introduit accidentellement par les aliments. Les auteurs ne trouvent pas trace de cuivre sur des cadavres d'enfants ayant très peu vécu (de deux à vingt-cinq jours) ; mais les recherches n'ont pu continuer.

Berzelius (1839) a trouvé des traces d'oxyde de cuivre, dissoutes dans les eaux de Sœidchutz en Bohême.

Orfila (16 juin 1840) admettant l'existence du cuivre, lit un mémoire sur les moyens pour reconnaître les préparations cuivreuses contenues dans le corps humain après empoisonnement et les distinguer du cuivre existant naturellement chez l'homme. Ce moyen consiste à traiter par exemple le foie à l'aide de l'eau distillée bouillante pendant une demi-heure. Si l'eau dissout du cuivre ou du plomb, on peut affirmer que les métaux ont été introduits à dessein car ceux qui pénètrent avec les aliments ne peuvent aussi facilement se dissoudre. La carbonisation est nécessaire pour les obtenir.

Hiers Reynaert (1840) trouve du cuivre dans le papier, le linge, le coton.

Danger et Flandin (1843) donnent un procédé de destruction des matières organiques pour rechercher le cuivre dans les expertises toxicologiques : « Carboniser les matières animales par le tiers de leur poids d'acide sulfurique selon la méthode ordinaire ; porter le charbon jusqu'à la température du rouge obscur, soit dans la capsule même où l'on a opéré la combustion par SO^4H^2 , soit dans un creuset de porcelaine approprié ; réduire ce charbon en poudre, le traiter par une quantité d'acide sulfurique suffisante pour l'humecter, faire bouillir sans réduire tout à fait à sec et reprendre par l'eau pour opérer sur le liquide (SO^4Cu) toutes les réactions propres à faire reconnaître et caractériser le métal. Ce procédé peut s'appliquer également à la recherche du plomb, de l'argent, du bismuth, de l'étain, de l'or.

Les auteurs combattent l'opinion des toxicologistes qui avaient annoncé l'existence du cuivre et du plomb dans le corps humain à l'état normal. Ils arrivent à cette négation par des analyses directes et par des expériences physiologiques analogues à celles qui leur avaient prouvé que non seulement il n'y a pas d'arsenic dans le corps humain, mais qu'il ne peut y en avoir, toute substance toxique étant incompatible avec l'état sain de nos organes.

Pendant neuf mois on a mêlé aux aliments d'un chien tantôt du sulfate, tantôt de l'acétate de cuivre. La dose a été graduellement augmentée et l'animal sans éprouver de trouble a pu prendre 0 gr. 10 de poison par repas. La quantité ingérée pendant cent soixante-treize jours a été d'environ 25 grammes. Or tant qu'il a vécu ses urines n'ont pas fourni de traces de cuivre et après qu'il a été sacrifié on n'en a trouvé non plus aucune trace dans les viscères, ses muscles et ses os qui ont été examinés avec le plus grand soin.

Barse en (1843) fit des recherches sur deux cadavres pris dans les hôpitaux de Paris. Le premier était celui d'un individu soumis pendant trois mois consécutifs à un traite-

ment palliatif pour une affection du poumon. Le second resté seulement soumis trois jours. Il résulte de ces recherches qu'il existait du cuivre et du plomb dans ces deux cadavres. Le cuivre a été obtenu à l'état métallique et reconnu par ses caractères. Ces résultats ne conduisent cependant pas l'auteur à admettre qu'il existe du cuivre et du plomb à l'état normal dans le corps humain. Il ne considère comme normales que les substances sans lesquelles l'économie animale ne saurait exister.

Rössignol en 1843 envoie une note à l'Académie des Sciences : « Sur le cuivre contenu dans les tissus organisés d'un grand nombre de végétaux et d'animaux pour servir à confirmer l'existence du cuivre dans le corps humain à l'état normal ». Cette note est renvoyée à la commission nommée pour examiner le mémoire *Danger et Flandin*.

Danger et Flandin en 1844 reprennent leurs expériences sur les poisons métalliques et trouvent seulement le cuivre dans le foie (traces faibles mais manifestes).

Devergie (1844) déclare que si *Danger et Flandin* nient l'existence du cuivre chez l'homme, c'est qu'ils se servent, pour le rechercher, d'un procédé qui ne le met pas à nu. Il ajoute que sa présence dans nos organes coïncide avec sa présence dans un grand nombre de végétaux mais il nie avoir employé l'expression de cuivre normal.

Barse, Lanaux et Follin (1844) répètent sur des cadavres des hôpitaux de Paris les expériences faites par *Barse* en 1843. Ils persistent dans l'opinion précédemment admise : que des experts chargés d'une investigation médico-légale peuvent trouver dans les organes d'un individu qui aura succombé à une mort naturelle des traces sensibles d'une substance réputée vénéneuse, du cuivre et du plomb par exemple. Toutefois ils croient possible de reconnaître si le cuivre ou le plomb proviennent d'un empoisonnement ou si ces métaux existaient dans l'économie à l'état constitutionnel.

Frerichs (1845), trouve des traces de cuivre dans une bile de la vésicule.

Orfila (1846) confirme que par l'eau bouillante on sépare bien le cuivre introduit accidentellement.

Guibourt (1846) dans une discussion à l'académie de médecine « comprend que le cuivre pénètre dans l'économie animale à l'aide de mets que l'on prépare dans des casseroles mal étamées ; cela étant, on ne voit pas pourquoi les habitants du Midi qui ne se servent presque jamais de pareilles casseroles offriraient du cuivre dans leurs organes. On doit donc admettre que le cuivre dit normal peut manquer chez certains individus. »

Bussy (1846) à cette même séance de l'académie dit que l'opinion d'Orfila est trop absolue au sujet de la séparation du cuivre de l'empoisonnement et de non-empoisonnement en traitant par l'eau bouillante.

Walchner (1846) a trouvé que le cuivre et l'arsenic sont toujours mélangés et accompagnent en tous lieux les minerais de fer. Il a examiné les dépôts des sources ferrifères actuelles, les ocre des eaux minérales. Avec précautions dans les analyses et les matériaux employés, a décelé toujours les 2 éléments, de même dans les substances terreuses qui renferment du fer. Il a également caractérisé le cuivre et l'arsenic dans les fers météoriques, ce fait montre que ce n'est pas seulement à la surface de la terre que le fer est mélangé au Cu et à As mais aussi dans la partie solide des autres corps célestes.

Flandin (1846) a voulu répéter les expériences de Walchner en recherchant le cuivre et l'arsenic des eaux minérales ferrugineuses de Passy. Il a analysé 6 litres 1/2 d'eau de la source la plus chargée mais n'a pas trouvé de cuivre.

Langlois (1847) a eu l'occasion d'examiner un pain de betterave (préparé au moment où le prix des céréales était élevé) pour reconnaître si ce pain n'était pas additionné de

quelques sels nuisibles comme SO^4Cu . Les pains furent brûlés dans des capsules de porcelaine, les cendres traitées par l'acide azotique pur. On chauffe jusqu'à siccité, le résidu est traité par l'eau distillée bouillante et dans la liqueur filtrée au Berzelius on verse un excès d'ammoniaque et quelques gouttes de solution de Carbonate d'ammoniaque. On filtre, concentre la liqueur par évaporation ménagée. La chaleur fait disparaître NH^3 et la liqueur devient acide ce qui est favorable pour l'essayer soit par le cyanure ferroso-potassique soit sur lame de fer decapé. Le premier réactif a toujours produit une teinte rosée avec les cendres du pain de betteraves, tandis qu'il ne décelait rien avec les cendres du pain des prisons. Les racines servant à la fabrication contenaient du cuivre.

L'auteur a recherché le cuivre dans les organes animaux sur des cendres de foies, traitées par l'acide nitrique a toujours trouvé du cuivre par tous les moyens mis ordinairement en usage. (La lame de fer constitue le moyen le plus sûr et le plus facile).

Harless (1847) découvre le cuivre dans le sang des mollusques.

Millon (1848) recherche plusieurs métaux dans le sang de l'homme et décrit la technique suivie. Il reçoit le sang dans l'eau et traite par le chlore gazeux qui sépare un coagulum contenant les matières organiques, la solution contenant toute la partie minérale. Cette solution est évaporée à siccité et le résidu calciné quelques instants pour détruire les petites quantités de matières organiques, puis traite la partie insoluble des cendres comme un minerai dans lequel on voudrait doser la silice, le plomb, le cuivre et le manganèse. On trouve sur 100 parties de ce résidu insoluble 0,5 à 2,5 % de Cu 1 à 5 de Pb, 10 à 20 de Mn.

Après ce résultat, l'auteur a recherché si le cuivre et le plomb sont comme le fer rassemblés dans les globules. Il a trouvé que les 2 éléments existent dans le caillot surtout et

conclut qu'ils ne sont pas à l'état de diffusion dans le sang, qu'il se fixent sur les globules et participent peut-être à l'organisation de la vie. Peut-être existe-t-il une chlorose par défaut de cuivre, de plomb ou de manganèse ou bien leur excès est-il la cause secrète de quelques affections ?

Deschamps (1848) publie plusieurs notes sur le cuivre et fait une étude d'ensemble sur la question. Il remarque notamment que les auteurs oublient de décrire leur procédé analytique et ne parlent pas de purification des réactifs. Il donne la technique suivie pour la recherche chez les végétaux : brûler, incinérer, traiter les cendres par eau régale avec acides purs, étendre d'eau, filtrer sur papier exempt de cuivre, laver, introduire le tout dans un flacon, ajouter solution d' H^2S , abandonner le flacon, filtrer, laver à l'eau chargée d' H^2S , placer le filtre dans une capsule de porcelaine ajouter $NO^3H + HCl$. Après dissolution étendre d'eau, filtrer, précipiter à nouveau avec solution d' H^2S , le sulfure est dissous, la solution filtrée, laver le filtre, évaporer, la solution, calciner, reprendre par NO^3H pur. évaporer, étendre d'eau, filtrer, laver, ajouter KOH à l'alcool en solution pour sursaturer l'acide, faire bouillir, recueillir l'oxyde sur un filtre taré, laver, voir dans le filtrat s'il existe encore du cuivre (par H^2S). Reprécipiter alors par H^2S , refaire oxyde que l'on ajoute au précédent puis incinérer l'oxyde qui donne du cuivre.

Pour la terre le procédé diffère peu. On sèche la terre, passe au tamis ; mettre dans une capsule de porcelaine, ajouter eau régale, évaporer, étendre d'eau, filtrer, soumettre le liquide à un courant d' H^2S , laver, traiter ensuite comme précédemment.

Pour le sang : sang évaporé, brûlé, cendres traitées par l'eau régale ou l'acide azotique. La liqueur concentrée est étendue d'eau, on filtre, ajoute une solution d' H^2S abandonne dix-huit heures, recueillir Cu^2S , laver avec H^2S . Le filtre et

le précipité mis dans une capsule ajouter eau régale ou NO^3H puis chauffer légèrement. Le filtre est lavé et le liquide évaporé. Le résidu est calciné ; on caractérise alors le cuivre.

Les réactifs et le papier filtre furent vérifiés. Le papier filtre lavé avec NO^3H au 1/2. Les appareils lavés à l'eau régale, à l'acide nitrique, quelquefois avec azotique bouillant.

L'auteur constate la présence du cuivre dans tous les terrains sédimentaires et les roches qu'il analyse. Il exécute 4 dosages chez les végétaux : riz 6 milligr. 3 ; pommes de terre 2 milligr. 8, fécule de pomme de terre 0 milligr. 8 ; froment 4 milligrammes. Il donne le cuivre comme enlevé en partie au sol par les végétaux, origine première de son existence animale. Chez l'homme le cuivre provient aussi des ustensiles de cuisine. Il conclut que la présence du cuivre dans le sang est incontestable.

Mélsens (1848) a été appelé à chercher le cuivre et le plomb dans le sang et critique les expériences de Millon.

Les recherches ont été faites sur le sang de 9 femmes, 4 hommes, 1 chien, 7 chevaux. Il lui a été impossible de découvrir plomb ou cuivre et pourtant toutes les précautions ont été prises. Dans une expérience il n'a pu retrouver de cuivre, ni de plomb sur 7 kilogrammes de sang. Il conclut que dans les expériences de Millon le cuivre trouvé a été introduit par les ustensiles et les réactifs.

Chevalier et Cottureau (1849) résument les recherches sur l'existence de certains métaux dans les corps organisés. Pour le cuivre, ils pensent que les auteurs ont pu donner des chiffres erronés par le fait de l'incinération à l'air, certaines substances étrangères pouvant être introduites. Ils terminent leur mémoire en disant que beaucoup de travaux sont encore nécessaires pour éclairer la question du cuivre normal.

Malaguti, Durocher et Sarzeaud (1850) cherchent à démontrer

la présence de plomb, du cuivre et de l'argent dans l'eau de mer, soit par voie directe, soit sur des fucus (ce végétal étant dépourvu de véritables racines et n'empruntant pas au rocher un point d'appui, les principes qu'il renferme ne peuvent provenir que de l'eau de mer). Ils incinèrent 10 kilogrammes de fucus dans une capsule de fonte et obtiennent 1 kilog. 700 de cendres qui sont lavées à l'eau. La portion insoluble est dissoute à chaud par NO^3H ; on ajoute de l'eau de source saturée par H^2S , on filtre les sulfures ; on incinère et on dissout par NO^3H . Le plomb est précipité sous forme de sulfate et dans la liqueur séparée du SO^4Pb , concentrée, on ajoute un excès d'ammoniaque. On met en contact de cette liqueur un fil de fer décapé ; on a du cuivre métallique. Les auteurs disent avoir vérifié les réactifs, mais n'ont pas préparé l'acide azotique. Ils ont vérifié simplement l'absence de plomb. Avec cette technique ils ont trouvé le cuivre dans tous les varechs soumis à la recherche.

Wockenroder (1853) indique des traces de cuivre dans le sang total de l'homme.

Donny (1858) cherche à doser le cuivre contenu dans les farines de froment et dans les pains falsifiés par le sulfate de cuivre. L'auteur pense que malgré les observations de Sarzeau, Orfila, etc., il n'y a pas de moyen qui permette de retirer du pain tout le cuivre qui y a été ajouté sans extraire en même temps le cuivre naturel qui existe presque toujours dans les farines, Il emploie un procédé qu'il dit très sensible et qui n'exige que quelques grammes seulement de matière : farine mélangée avec partie égale d'acide sulfurique concentré, macération de deux heures, chauffer. Le charbon friable est incinéré dans une capsule en porcelaine placée dans le moufle d'un petit fourneau de coupellation. Triturer les cendres, chauffer avec NO^3H . Le mélange est évaporé en consistance sirupeuse et épuisé par l'eau bouillante ; faire incinérer le résidu une deuxième fois, traiter les secondes

cendres comme les premières, réunir les dissolutions aqueuses filtrées, évaporer à siccité, traiter à chaud par excès d'acide sulfurique concentré. La liqueur acide étendue d'eau est introduite dans une capsule de platine et soumise à l'action d'un courant galvanique. Le cuivre est pesé ou dosé colorimétriquement avec le ferrocyanure de K. Dans divers échantillons de farine naturelle l'auteur trouve de 1 milligramme à 3 milligrammes de cuivre par kilo. Sur des pains falsifiés par le sulfate de cuivre les chiffres sont de 7 à 20 milligrammes par kilogrammes.

Ed. Odling et A. Dupré (1858), recherchent la présence du cuivre dans les tissus organiques et pour effectuer leurs dosages emploient le procédé suivant : matière organique incinérée, cendre traitée par HCl ; on introduit dans une éprouvette et ajoute HCl sur la première couche sans mélanger, plonger un fil de fer dans l'éprouvette. Le Cu se dépose sur le fil, dissoudre le dépôt dans l'eau régale, évaporer à siccité, reprendre par l'ammoniaque, filtrer, aciduler avec HCl verser la solution dans un tube de verre fermé par un morceau de vessie ; ce tube plonge dans un vase contenant de l'acide. Dans ce tube de verre on fait arriver un fil de platine en communication avec le pôle d'une pile dont l'autre pôle aboutit dans le vase contenant l'acide. Courant faible vingt-quatre à trente-six heures. Cu déposé est dissous par NO^3H étendu. Le nitrate de cuivre est évaporé, calciné ; on pèse CuO .

Les auteurs ont toujours trouvé le cuivre dans le pain, la farine, la paille, le foin, le sang, la viande, les œufs, le fromage, l'eau domestique. Les tissus animaux, en particulier le foie et les reins contiennent du cuivre en quantité relativement grande. Le sang en contient des traces.

Willing dose le cuivre chez l'écrevisse, 100 parties de cendres totales de l'hémolymph renferment 2,49 d'oxyde de cuivre.

Devergie (1859), dose le cuivre chez l'homme et trouve les

chiffres suivants : estomac, enfant de 8 ans : 5 milligr ; canal intestinal, enfant de 14 ans : 30 milligr ; tube digestif femme : 66 milligr. à 71 ; intestin, homme, 37 à 40 milligr.

Bechamp (1860), cherche à élucider la question du cuivre normal. Il critique les travaux antérieurs et entreprend des recherches après purification des réactifs et l'emploi d'eau distillée. L'auteur dit que dans ces recherches il ne faut pas perdre de vue que les poussières peuvent apporter de très petites quantités de cuivre de même que la quantité d'eau employée peut en apporter des traces, de sorte qu'il ne faut pas employer à la fin le réactif le plus sensible mais un réactif assez sensible pour faire découvrir le Cu sans le déceler dans les impuretés si celles-ci en avaient apporté. La technique utilisée est la suivante : foie ou sang sont mis dans une capsule de porcelaine avec deux tiers du poids d'eau régale. Porter à une douce chaleur, la matière animale se dissout. Concentrer jusqu'à réduction au quart, refroidir, ajouter égal volume d'eau, il se coagule une matière poisseuse, décanter la liqueur et la saturer par l'ammoniaque, traiter par H^2S , abandonner vingt-quatre heures, recueillir le précipité, laver, incinérer filtre et contenu. La cendre obtenue est humectée de quelques gouttes de NO^3H et SO^4H^2 , dessécher, reprendre par NH^3 . En présence de cuivre la liqueur surnageant le petit précipité est colorée en bleu plus ou moins foncé. *Bechamp* dit que dans les conditions où il s'est placé, NH^3 est assez sensible pour déceler le cuivre dans une dissolution qui n'en contiendrait que 3 milligrammes sur 100 centimètres cubes, de sorte que le volume des liqueurs étant de 3 centimètres cubes, on décèle au moins 0,00009.

Sur 29 foies analysés il ne trouve le cuivre que 18 fois. Pour le sang, sur 9 analyses, il ne trouve souvent pas le cuivre. Il conclut qu'il n'y a pas de cuivre normal et physiologique.

« Le Cu, le plomb, ni d'autres corps capables de produire

des combinaisons oxygénées vénéneuses ne peuvent faire normalement, nécessairement partie de nos organes, mais par une admirable providence, les lois qui gouvernent les êtres animés sont susceptibles, de même que les lois du monde planétaire, de certaines déviations assez légères pour que les perturbations puissent passer inaperçues et ne pas déranger l'harmonie de l'ensemble. »

S. de Luca (1862) fait des recherches sur les éléments minéraux contenus dans quelques plantes épiphytes du Jardin des plantes et du Jardin du Luxembourg. Le cuivre a été trouvé dans les cendres de quelques plantes, mais d'après l'auteur la présence de ce métal est expliquée par la nature des récipients (cuivre ou laiton) servant à arroser. Les plantes vivant hors du contact direct du sol peuvent encore assimiler les éléments apportés par les poussières soulevées du sol, par les supports, par l'air environnant.

A. Coumaille (1863), en réponse à la note de Luca, dit que l'assimilation du cuivre par les végétaux a été montrée par plusieurs auteurs. Lui-même, avec Lambert, dans une étude sur le fruit du pin à pignon et sur la présence du cuivre dans plusieurs végétaux notamment dans ceux de la famille des conifères a signalé le cuivre dans les végétaux spontanés ou cultivés à Rome. Les instruments employés pour l'incinération étaient en platine. Une seule fois le cuivre n'a pas été trouvé (dans le bois d'oranger).

M. Cugent (1863), sur des huîtres draguées sur un banc de la rivière de Falmouth voisine d'une mine de cuivre et qui avaient causé un empoisonnement, l'auteur a constaté la présence du cuivre en piquant une aiguille à coudre dans les parties vertes de l'huître et versant sur le mélange du vinaigre (éprouvé) en quantité suffisante pour l'immerger. Du reste l'ammoniaque versé sur la chair produisait une couleur bleue et permettait de suivre le poison jusque dans les vaisseaux les plus déliés du foie.

Forchhammer (1865), indique le cuivre comme fréquent dans le calcaire des concrétions d'animaux marins. Il le reconnaît dans le fucus vésiculosus et dans deux coraux.

Granbeau (1863), le signale dans la belladone et le tabac.

G -L. Ulex (1865), trouve du cuivre dans la chair de l'homme, du cheval, du bœuf, du chacal, de l'ours et de différents mammifères, de même que dans la chair des oiseaux, amphibiens, crustacés, insectes, reptiles, mollusques, po-lypes, etc.

Lassen (1867) critique les expériences d'Ulex. En répétant les expériences en suivant la même marche, il est arrivé au même résultat, mais présumant que la lampe à gaz faite en laiton introduisait du cuivre, il a employé des appareils sans cuivre et a obtenu alors des résultats négatifs. Comme conclusion : le cuivre trouvé par la méthode d'Ulex provenait des appareils.

Chevreul (1868) lit à l'Académie des sciences une lettre de Nicklès adressée à lui et dans laquelle il dit : « Dans votre dernière communication vous rangez le cuivre parmi les principes accidentels des corps vivants, ce n'est que justice ». De Nicklès attribue à une erreur d'expérience l'exagération de la diffusion du cuivre dans la nature. Cette erreur est le résultat de l'usage de la lampe de Bunsen à bec de cuivre dans l'incinération des matières organiques.

Duclaux (1871), donne comme le meilleur procédé pour doser de petites quantités de cuivre, la technique suivante : isoler le métal dans une liqueur acide par H^2S ; précipiter ensuite à l'état métallique dans une capsule de platine par l'action du zinc. On a ainsi une couche adhérente, facile à laver et à peser sans pertes. Par cette méthode il a dosé le cuivre dans les cacaos et chocolats (L'incinération était faite dans une capsule d'argent sur un fourneau dans la construction duquel n'entrait pas de cuivre.) Les résultats ont toujours été positifs. Il donne les chiffres extrêmes suivants :

Cacaos	0 gr. 009 à 0 gr. 040 p. 1000
Cacao (pellicules d'amandes). .	0 gr. 033 à 0 gr. 250 p. 1000
Chocolats	0 gr. 005 à 0 gr. 125 p. 1000

Le cuivre paraît donc localisé surtout dans la pellicule.

Mayençon et Bergeret (1873-1874), recherchent les métaux dans les humeurs et les tissus. Suivant les cas, on traite à chaud ou à froid l'humeur ou le tissu organisé par SO_4H^2 ou HCl ou NO^3H pur ou mieux par l'eau régale ; on filtre s'il y a lieu. On fait alors fonctionner dans le liquide obtenu un élément voltaïque dans lequel le platine est soudé au fer, au zinc, à l'aluminium ou à un autre métal. Pour le cuivre on utilise le couple aluminium platine. Lorsque le couple a fonctionné un certain temps, le fil de platine est bien lavé, puis exposé au chlore et enfin frotté sur un papier imprégné à l'avance d'une dissolution de ferrocyanure de potassium. Si un trait rouge marron à reflet métallique apparaît on en conclut à la présence du cuivre dans la liqueur soumise à l'expérience. On décelerait aussi 1 millionième de cuivre.

Les auteurs ont fait surtout une étude sur l'absorption, la diffusion histologique et l'élimination des sels de cuivre.

Ils ont constaté : 1°) que le sulfate de cuivre ammoniacal s'absorbe promptement ; 2°) qu'il se diffuse dans tout l'organisme, mais que certains organes, foie et cerveau, semblent le fixer plus abondamment ; 3°) que l'élimination de ce sel est lente et se fait par l'urine et la bile.

Bergeron et Lhote (1875), après avoir constaté dans un empoisonnement aigu par le cuivre que la totalité du cuivre absorbé se retrouvait dans le foie et le rein, se sont demandé si le corps humain renferme du cuivre localisé dans ces organes. Les recherches ont porté sur 14 cadavres ; l'analyse a été effectuée sur une masse organique pesant de 800 à 1.000 grammes et comprenant la moitié du foie et un

rein. L'incinération se faisait au four à moufle à basse température. Des précautions ont été prises pour les réactifs. Les cendres traitées par NO^3H , évaporées à sec et reprises par l'eau ont donné une dissolution qui a été neutralisée par NH^3 . La liqueur séparée du précipité par filtration puis concentrée et légèrement acidifiée par NO^3H a été saturée par H^2S . On a alors dosé par colorimétrie avec NO^3H ou ferrocyanure. Les résultats ont été :

Chez 2 individus âgés de 17 ans. Cu non dosé mais constaté.

Chez 11 individus âgés de 46 à 58 ans. Cu dosé, de 0 milligr. 7 à 1 milligramme.

Chez 1 individu âgé de 78 ans. Cu dosé de 1 milligr. 5.

Dans le foie de 6 fœtus. Cu constaté.

Cloëz (1877) ayant trouvé une quantité appréciable de cuivre dans la cendre insoluble provenant du sang d'un chevreuil, a refait l'expérience avec certaines précautions pour éliminer les causes d'erreur. Il trouve alors 3 milligrammes pour 530 grammes de sang soit un peu plus de 5 milligr. $1/2$ par kilogrammes de sang (Le sang était chauffé dans une capsule de platine avec flamme à gaz. L'auteur pense qu'on peut admettre comme un fait constant la présence du cuivre dans le sang d'animaux vivant librement au milieu des bois, loin des établissements industriels où l'on manipule le cuivre.

F. Raoult et H. Breton (1877) à propos d'une expertise ont fait des expériences comparatives sur des matières organiques non suspectes pour savoir : 1° si le zinc et le cuivre ne peuvent dans la suite des opérations être fournis par les réactifs ou les appareils ; 2° si ces métaux n'existent pas naturellement dans certaines matières animales ou végétales analogues à celles soumises à l'examen.

Comme technique, les matières étaient carbonisées avec $\text{SO}^4 \text{H}^2$ pur. Le charbon chauffé au rouge sombre et en grande

partie brûlé à l'air. Lorsque la combustion devient difficile, épuiser par de l'acide nitrique étendu d'eau, achever l'incinération, traiter les cendres par l'acide azotique, réunir les liqueurs, évaporer à siccité. Résultats :

1 kilog. bois réglisse.	pas de cuivre
1 kilog. intestin de noyé.	traces
Divers foies.	de 3 milligr. à 15 milligr. (‰)

Frédéric (1878) découvre dans le sang total du poulpe l'hémocyanine, substance albuminoïde riche en cuivre, chargée à la fois « de la nutrition et de la respiration ».

Dieulafoy (1879 et 1880) trouve du cuivre dans les roches de formation primordiale et dans les plantes se développant sur ces roches. La proportion serait suffisante pour être reconnue par la réaction à l'ammoniaque avec seulement un gramme de cendres. Pour l'eau de mer il admet que 1 mètre cube renferme au moins 0 gr. 01.

Gorup Besanez (1880) donne le cuivre comme présent dans la bile, le sang, le foie, l'œuf, mais rejette cet élément comme constitutif et constant du vital.

Van del Berghe (1882) recherche le cuivre dans le pain et le trouve dans 3 échantillons puis dans le froment (0 gr. 0038 de Cu^2S pour 500 gr.) dans l'avoine non chaulée. Comme il a vérifié ses réactifs il conclut : 1° que le cuivre du pain préexiste dans le froment à l'état de cuivre naturel ; 2° qu'il faudrait déterminer la quantité exacte de cuivre que le pain peut contenir naturellement, le sulfate de cuivre permettant de fabriquer du pain de bonne apparence avec de mauvaises farines.

Galippe (1883) publie une note sur la présence du cuivre dans les céréales, la farine, le pain et d'autres substances alimentaires. Le cuivre normal n'étant pas accepté, il a entrepris une série de dosages pour vérifier les travaux parus. Dans différents blés il trouve de 5 à 10 milligrammes, dans

la farine 8,4, le son 14 milligrammes, dans le seigle 5 milligrammes, l'avoine 8,4, l'orge 10,8, le riz 1,6, dans divers pains de traces (pain anglais) à 8 milligrammes (pain de munition). Dans les légumes frais ou non il trouve : Pomme de terre 1 milligr. 8, carottes traces ; haricots, soissons 11 milligrammes, lentilles 6 milligr. 8, haricots verts 2 milligr. 2.

A la suite de cette communication une discussion s'engage. M. Palst reproche à Galippe de n'avoir pas indiqué son procédé de recherche et dit que le cuivre peut être introduit par la capsule et le papier enveloppant les légumes. Galippe répond qu'il fait l'incinération à basse température, que les cendres sont dissoutes dans l'eau acidulée par NO^3H , il fait passer un courant d' H^2S , recueille le sulfure, transforme en azotate puis en sulfate et dose le cuivre par la pile.

Palst objecte que l'incinération peut introduire du cuivre par les becs de Bunsen ou le platine. Galippe répond que les incinérations étaient faites avec précaution dans une capsule de porcelaine sur un fourneau en fonte de Wiessnegg. La durée de l'incinération est de 20 à 24 heures. Galippe dit qu'il a peut-être perdu du cuivre par évaporation.

Dans une autre communication Galippe donne les résultats de ses recherches sur le cuivre des cacaos et chocolats. Il a trouvé que les cacaos renfermaient normalement une proportion variable de cuivre. Les chocolats en renferment une proportion notable provenant uniquement du cacao. (Les chiffres trouvés sont un peu supérieurs à ceux donnés par Duclaux).

Burcq (1882) dans une série de communications attire l'attention sur l'immunité des ouvriers en cuivre contre le choléra et la fièvre typhoïde, l'absorption continue de cuivre rendrait l'organisme impropre à la culture c'est-à-dire à la pullulation de certains germes microbiens.

Vallin (1883) dit que les expériences de Burg ne sont qu'hypothèse. A Paris en 1886, Horteloup et Barth ont eu des

résultats désastreux par l'emploi des sels de cuivre dans le traitement des cholériques.

Dieulaufait (1885) trouve le cuivre dans les mers en décelant ce métal à l'état de diffusion complète dans les matières des fonds océaniques.

P. Carles (1887) après les expériences de Pasteur sur le traitement de la maladie du charbon, chercha si on ne pouvait suppléer à ces vaccinations en faisant prendre aux animaux du sulfate de cuivre. Il semble avoir eu des résultats intéressants sur le lapin et pense que le cuivre ingéré quotidiennement par petites quantités n'occasionne pas de désordres.

Andouard (1887) à la suite du mildew de 1886 et pour dissiper l'inquiétude de l'opinion publique quant au cuivre contenu dans les vins provenant des vignes traitées au sulfate de cuivre, a dosé le cuivre dans les moûts et les vins blancs et rouges. Pour les mouts il trouve (en milligrammes et par litre) de 1,20, à 2 60 ; pour les vins blancs de 0,00 à 1,30 ; pour les vins rouges de 0,00 à 0,10. Le cuivre n'est donc pas à redouter dans ces vins.

Von Lippmann (1889) recherche quelques éléments rares dans les cendres de betteraves, trouve du cuivre et pense que cet élément peut avoir été introduit au cours de l'analyse.

Guenot (1893) étudie chez l'escargot la valeur respiratoire du cuivre.

Lehmann (1895) fait une étude hygiénique sur le cuivre et emploie pour ses dosages le procédé suivant : après destruction des matières organiques il traite la solution par H^2S puis reprend le résidu par NO^3H et HCl puis sursature par l'ammoniaque pour précipiter le fer et l'alumine. Le cuivre est alors dosé à l'état d'oxyde ou colorimétriquement.

Pour 1.000 grammes de substance séchée à l'air l'auteur trouve les quantités suivantes de cuivre (en milligrammes):

Froment.	4 à 10,8	Haricot	9
Avoine	10,3	Salade	0,15 à 0,05
Riz	1,6 à 6,3	Concombre.	1,5
Maïs	4,4	Abricot	0,75
Sarrazin.	5,0	Cerises	1,5
Pain	2,5 à 5,6	Poires	0,5
Pomme de terre	1,75 à 2,8	Cacao	40
Lentilles.	5	Petits pois.	9

Il a trouvé également le cuivre dans le lait, (2 milligr. 5) le jaune d'œuf (trace à 2 milligr.) les eaux minérales, les boissons, la bière, le vinaigre, le fromage, le bouillon.

Il détermine les quantités de cuivre chez différents animaux (chiffres variant de 0 (blanc d'œuf à 48 (foie de veau). Le foie chez les différents animaux a toujours donné des quantités relativement élevées (mouton 6,4 à 18; lapin 2,8 à 12; chevreuil 5,5; chien 10 à 11,2; chat 6,9 à 12; pigeon 3,5; gros bétail 22,5 à 48; veau 48.). La bile chez le gros bétail 0,2 à 3,4. Le sang des bêtes à cornes 0,6 à 0,75; les reins: gros bétail 4, mouton 3,8; chien 2,2 à 8; chez l'homme: foie 2,5 à 5; rein 1,2 à 2.

Le même auteur dans un second mémoire (1896), recherche la teneur en cuivre des plantes et des animaux dans les régions riches en cuivre. Un kilogramme de plante tirée d'une carrière dont le sol contenait 0,27; 0,35; 0,994 ° de Cu donnait à l'analyse: serpollet 187 à 223 milligrammes; taraxacum avec racines 320; Gallium Mollugo tiges et feuilles 83,3; racines 200. Viola hirta feuilles 160, racines 327, tiges 560. Festuca avec racines, feuilles et tiges en fleurs 395.

En éloignant les plantes de la carrière contenant du cuivre, on constatait une diminution constante du métal. Une partie du cuivre qui se trouve dans les plantes, environ la moitié, est soluble dans l'eau. Le cuivre doit être d'après l'auteur en combinaison organique avec l'albumine. Le cuivre ne fit

ni bien ni mal à la croissance. A la fin de l'automne la teneur en cuivre était un peu inférieure à celle de l'été.

Lehmann a dosé également le cuivre des organes d'animaux domestiques nourris dans des régions riches en cuivre et trouve en milligrammes par kilogramme de substance fraîche : foie 3,12 ; estomac 4,35 ; rein 7,14 ; muscles 2,40 ; cœur 16,66 ; os 2,12 ; Plumes 10,00 ; intestin avec contenu 23,7. Dans les œufs, même région coquille 1,88 ; blanc d'œuf 0,23 ; jaune d'œuf 1,40.

D'après ce travail de Lehmann, non seulement il y aurait accumulation du cuivre dans la plante, mais cet élément se localiserait dans certaines parties telles que tiges (des violettes) racines (de gallium). Les feuilles et les fruits n'en renfermeraient que de faibles proportions.

(Vedraedi 1896-1897) analyse différentes terres et montre la présence constante du cuivre (0,1 à 0,15 % de CuO). Son procédé de dosage consiste à incinérer la substance dans un four à moufle, à reprendre le résidu par HCl, puis, à traiter par l'hydrogène sulfuré. Le sulfure recueilli est incinéré et l'oxyde obtenu est pesé.

Dans les plantes poussant sur les terrains analysés il trouve les quantités suivantes évaluées en milligrammes pour 1.000 de substance :

Bois de chêne.	60	Orge.	120
Feuilles de chêne.	20	Avoine	350
Glands	40	Faux liseron	870
Froment (automne)	210	Fèves	380
— printemps.	110	Maïs 1	390
Seigle	190	— 2	60

En établissant le rapport qui existe entre les quantités dans le sol et les plantes, on trouve que les semences, par exemple, contiennent 4 fois plus de cuivre que le sol.

Dans un autre travail (le cuivre comme élément des végé-

taux) Vedroedi trouve les chiffres suivants en milligrammes par kilogramme.

	Récolte 1894	Récolte 1895
Froment d'hiver . . .	80 à 700	200 à 680
Blé.	60 à 90	10 à 30
Orge	80 à 120	10 à 70
Avoine	40 à 190	40 à 200
Sarrasin	160 à 640	150 à 160
Lentilles	120 à 150	110 à 150
Pois	60 à 100	60 à 110
Haricots	70 à 100	70 à 80
Lupin.	80 à 190	70 à 290
Semence moutarde. .	70 à 130	60 à 70
Poivre.	790 à 1.350	230 à 400

(L'auteur ne parle pas de sa méthode d'incinération).

W.-F. Lowe 1897 cherche le cuivre dans des huîtres, près de Swanséa) et trouve que la proportion n'est pas en rapport avec la couleur verte. Les coquilles étaient incolores et dépourvues de cuivre.

Comme certaines huîtres contenaient jusqu'à 40 milligrammes de cuivre, l'auteur pense que quelques huîtres peuvent occasionner des troubles.

Baum et Saliger (1897) prétendent que des petites doses de cuivre produisent un empoisonnement chronique avec modifications du foie et des reins. Il se ferait des dépôts de cuivre dans ces deux organes.

Passerini montre que, lorsque la vigne a été traitée par le sulfate de cuivre contre le peronospora, le vin retiré n'est pas mauvais parce que le cuivre se précipite sous forme insoluble pendant la fermentation. Le vinaigre fabriqué avec ces raisins contient aussi des traces de cuivre, mais le vinaigre retiré des grappes qui n'ont pas été traitées par le cuivre contient toujours aussi des traces de cuivre si bien qu'on

peut conclure que la quantité du cuivre des deux sortes de vinaigre vient des ustensiles employés à la préparation.

Léo Vignon et Barrillot (1899) dosent le cuivre et le mercure dans les raisins, vins, lies, marcs. Leur méthode est la suivante : laver les raisins, marcs, lies, d'abord à l'eau qui entraîne les combinaisons métalliques solubles, puis, avec une solution aqueuse d'eau régale à 10 % oxydant et solubilisant les métaux existant sous forme insoluble. Précipiter les liqueurs obtenues ou le vin lui-même (préalablement amenés à réaction acide) par H_2S . Recueillir les sulfures formés, traiter par NO^3H bouillant qui dissout CuS . Le dosage est effectué par électrolyse. Le précipité débarrassé du Cu contient HgS que l'on dissout à l'eau régale ; on dose colorimétriquement.

Cette méthode permet de doser Cu et Hg dans le vin qui renferme par litre moins d'un milligramme de ces métaux (Les auteurs ne parlent pas de la purification de leurs réactifs).

A.-B. Griffiths (1900) étudiant la composition des cendres de quelques plantes médicinales trouve sur 100 parties de cendres de chêne 0,05 d'oxyde de cuivre.

Raphaël Dubois (1900) entreprend un travail sur la recherche du cuivre chez les animaux marins. Il emploie la technique suivante : La matière animale est desséchée et la matière organique est détruite en traitement d'abord par NO^3H et bisulfate de K à la chaleur du bain de sable, ensuite, par SO^4H^2 pur en présence de NO^3K pur. Le cuivre se trouve dans la liqueur à l'état de sulfate. Évaporer à siccité, traiter par NO^3H , évaporer de nouveau au bain-marie, reprendre par l'eau distillée. Le cuivre est précipité par H_2S . Le précipité est lavé avec le sulfure d'ammonium puis, dissous dans NO^3H pur. Évaporer au bain-marie et un traitement par SO^4H^2 pur suivi d'une évaporation à feu nu donne un dépôt de SO^4Cu pur. Reprendre par 15 centimètres cubes

d'eau, aciduler légèrement et opérer l'électrolyse dans une capsule de platine tarée avec 2 piles Poggendorf, pendant douze à dix-huit heures. Les résultats obtenus par électrolyse ont été vérifiés par comparaison avec la coloration que donnait le cuivre déposé après dissolution dans l'acide nitrique et addition de quelques gouttes de ferrocyanure de K au 1/10^e avec des solutions types (L'auteur ne donne pas de détails sur la purification des réactifs). Résultats obtenus (Cu pour cent de matière sèche et en milligr.)

Actinie.	5 milligr.	Huitre marenne. . .	45
Sangsue	traces	Moules.	16
Oursin.	traces	Coquille St-Jac-	
Astérie.	7 mgr. 14	ques.	20-27
Langouste (mus-		Escargot en hi-	
cle)	4,5	nation	7,6
Langouste sang.	23	Harengs	traces
— œufs.	0	Sardines	5
Crevette	10 milligr.	Tanches	traces
Ecrevisse	11	Carpes	traces

De ses recherches l'auteur tire les conclusions suivantes :

On rencontre le cuivre chez les animaux terrestres et chez ceux qui vivent dans l'eau douce et l'eau de mer.

La proportion peut varier beaucoup d'une espèce à une autre très voisine et même d'une variété à une autre.

Les poissons contiennent moins de cuivre que les invertébrés. Dans un même organisme la proportion de cuivre peut être très variable (exemple pour la langouste). L'absence du Cu dans les œufs de langouste paraît indiquer que ce métal n'est pas indispensable à la vie et au développement de ce crustacé comme pourrait le faire croire son abondance dans le sang de l'adulte.

Ch. Dheré (1900) aborde l'étude de diverses questions sur la relation entre l'intensité de la coloration azurée des divers

sangs d'invertébrés et leur teneur en cuivre et sur le rapport entre la richesse en cuivre et la capacité respiratoire de sang. Pour ses dosages il emploie une méthode qu'il dit simple, commode, précise et exacte: destruction de la matière organique à chaud dans un ballon au sein de SO^4H^2 , avec additions successives d'acide nitrique. Bientôt on a une liqueur incolore contenant tout le cuivre à l'état de sulfate. Dans un deuxième temps on sépare le cuivre en électrolysant la solution précédente étendue d'eau distillée et additionnée d'une petite quantité d'acide nitrique pour favoriser le dépôt exclusif du cuivre. On utilise un courant de 2, 3 à 5 volts pendant dix à quinze heures. La détermination du cuivre peut être faite par pesée mais plus avantageusement par colorimétrie avec le ferrocyanure de potassium. (On a ainsi une précision plus grande et des résultats exacts, même si le dépôt est souillé d'oxydure). Pour cela le Cu est dissous dans NO^3H , on évapore dans le vide au-dessus de plaques de potasse. On a ainsi le nitrate de cuivre exempt d'acide, on le dissout dans l'eau, ajoute quelques gouttes de ferrocyanure de K au $1/10^{\circ}$. La teinte est stable et on peut apprécier d'après l'auteur le cinquantième de milligramme mais on s'en tiendra à la précision du $1/20^{\circ}$ de milligramme.

Dans un second mémoire Ch. Dheré rappelle les discussions sur la théorie de l'hémocyanine cuprique et entreprend sur ce sujet un travail de révision. L'hypothèse de la combinaison de l'hémocyanine à l'oxygène liée à la présence du cuivre a été admise après les travaux de plusieurs auteurs, mais M. Heim reprenant plus récemment l'étude de l'hémocyanine chez les crustacés décapodes arrive à cette conclusion que le cuivre ne saurait entrer dans la composition du pigment car le métal manque constamment dans le sang (pourtant d'un bleu violet quand il est oxygéné) de la langouste, du tourteau et de l'écrevisse.

Heim insistait sur les causes multiples d'introduction accidentelle du cuivre qui avaient pu induire en erreur quelques chimistes. Dans son travail de revision, Ch. Dheré a trouvé que le cuivre est un constituant normal de l'hémolymph de l'escargot, la poulpe, le tourteau, le homard, la langouste, l'écrevisse, mais sa proportion est assez variable d'une espèce à l'autre et d'un individu à un autre de la même espèce. Ces variations sont parallèles aux variations d'intensité de la couleur du sang du moins dans une espèce donnée.

Voici du reste les chiffres obtenus :

		Cuivre en milligramme pour	
		100 cc. sang frais	100 gr. sang sec
Escargot		7,5.	205
—		7	175
—		8	
—		12,5	
—		11	
Poulpe		18	153
—		20	
—		18	
—		23,5	
Tourteau		3,5	
—		7,5	
—		13,5	
Langouste		11	7,5
—		10,5	7
—		7,5	
Homard		9,5	
—		10,5	
Écrevisse		4	
—		8	

Pour la recherche de la proportionnalité de la teneur en cuivre du sang à son pouvoir absorbant pour l'oxygène, l'auteur a dosé l'oxygène dans 20 centimètres cubes de sang par

le procédé a l'hydrosulfite. Le sang était saturé d'oxygène à la pression de $\frac{1}{3}$ d'atmosphère par agitation à l'air. On a trouvé :

		100 cc. de sang contiennent	
		oxygène	cuivre
Escargot		1,45	6,5
—		2,2	11,5
Homard		3,0	9,5
—		3,1	10,5
Écrevisse		2,4	8

Il semble donc y avoir une certaine proportionnalité entre la quantité de cuivre de l'hémolymphe et l'oxygène dissous dans le sang.

Heuze (1901) trouve que le foie des céphalofodes renferme après lavage des vaisseaux par l'eau de mer, de 0,19 à 0,76 de cuivre pour % de substance sèche. Il ajoute que le pigment soluble dans le chloroforme (pigment chlorophylloïde de Dastre et Floresco) ne renferme ni cuivre ni fer, tandis que le pigment soluble dans l'eau (ferrine de Dastre et Floresco) est au contraire riche en cuivre et acide phosphorique et contient du fer.

Rutherford (1902) affirme la présence du cuivre dans la teinture de noix vomique. La quantité trouvée peut aller jusqu'à 0,24 %. *David Hooper* a nié la présence de ce cuivre, ignorant le mode opératoire suivi par cet auteur.

E. Couvreur et L. Rougier (1902) rappellent que l'hémocyanine est bien un composé organo-métallique se rapprochant de l'hémoglobine. Ils ont cherché s'il y avait de plus grandes analogies entre les deux pigments. De même que du sang laqué traité par la chaleur ou l'alcool donne un pigment insoluble ferrugineux dérivé de l'hémoglobine et une liqueur ne contenant pas de fer, le sang d'escargot traité de la même façon donne une partie insoluble qui est blanchâtre

mais comparable à l'hématine (car elle contient du cuivre) et un liquide ne contenant pas de cuivre.

Mais il existe quelques différences entre l'hémoglobine et l'hémocyanine. L'hémoglobine ne se modifie pas par la putréfaction. Au contraire le sang bleu des gastéropodes brunit peu à peu et on a un produit insoluble, de teinte foncée qui contient le cuivre.

Ch. Dheré (1903) démontre que les auteurs précédents (Couvreur et Rougier) n'ont pas fourni de démonstration établissant un parallélisme structural entre l'hémocyanine et l'hémoglobine. Le phénomène qu'ils ont observé consiste seulement en une précipitation, coagulation banale de l'albuminoïde cuprique qu'est l'hémocyanine. D'après les expériences de l'auteur, l'existence dans la molécule de l'hémocyanine d'un groupement prosthétique analogue à l'hématine est encore à démontrer.

Ed. Tisza (1907) admet que le cuivre existe normalement dans les cacaos et n'a pas été introduit par la fabrication. Le cuivre ne se trouve pas régulièrement dans les coques et de plus il y est toujours en proportions variables.

J. I. Willard (1908) après un grand nombre d'analyses effectuées sur des huîtres de provenances diverses, admet que le cuivre paraît être un constituant normal de ces crustacés. La proportion varie de 0 gr. 005 à 0,170 % de matière sèche.

Massol (1909) dans un dépôt d'une source sulfurée et chlorurée sodique d'uriage (Isère) a trouvé le cuivre, le manganèse, le zinc, le plomb, non signalés dans l'analyse de Lefort.

M. Monier (1910) à propos de la recherche du sulfate de cuivre dans les aliments dit que le cuivre n'existe qu'exceptionnellement à l'état normal dans le froment.

B. Guérithault (1911) publie une note sur la recherche et le dosage de très petites quantités de cuivre chez les végétaux. (Cette note sera développée dans cette thèse).

B. Guérilhault (1913) dépose un mémoire à l'Ecole supérieure de Pharmacie sur la recherche du cuivre chez les végétaux (dans les aliments en particulier), (ce mémoire sera développé ici même).

B. C. Aston (1912) trouve des quantités considérables de cuivre dans les foies d'animaux (bœuf mouton) atteints de maladie et qui avaient pris leur nourriture dans certaines régions du Nord de l'Islande.

L. Van Itallie et J. Van Eck (1913) font des recherches sur la présence des métaux dans le foie de l'homme et déclarent : 1° que l'arsenic ne se rencontre pas normalement dans le foie de l'homme ; 2° que le zinc et le cuivre paraissent s'y trouver régulièrement. Les teneurs en cuivre données par Lehmann sont notablement trop basses et les auteurs ont toujours trouvé plus de 5 milligrammes pour 1.000 grammes de foie.

Le zinc et le cuivre (et plus spécialement le cuivre) se rassemblent dans le foie pendant la vie fœtale. Il ne semble y avoir aucun rapport des teneurs en cuivre et zinc du foie avec l'âge, la maladie, la profession et le lieu d'habitation.

Liberi, Cusmans, Marsiglia et C. Zay (1916) examinant 84 échantillons de tomates provenant de diverses régions trouvent du cuivre (de 0 milligr. 14 à 2 milligr. 40 par kilogramme de jus et pulpe). Certains de ces légumes avaient reçu des pulvérisations cuprocalciques, les autres pas.

P. Carles (1917) à propos de l'article précédent, expose qu'ayant eu, voici trente ans, à examiner les viscères d'un vigneron mort assez brusquement après ingestion de vin nouveau provenant d'une vigne sulfatée, trouva bien du cuivre dans le foie, mais en si minime quantité que le décès ne pouvait lui être attribué.

L'auteur trouva dans un foie de bœuf une proportion de cuivre beaucoup plus grande que chez cet homme. Un foie de veau (animal de lait) donna un chiffre en cuivre sensi-

blement intermédiaire entre les deux. Il trouve également du cuivre dans les cendres d'un foie, dans les graines de céréales. Le blé lui-même ne se montre pas le moins cuprifère, surtout dans le son ou les parties corticales de la graine. Ces dosages avaient été effectués de la façon suivante: Le plus souvent incinération dans un four à moufle et à cause de la longueur de l'opération, il avait été nécessaire, vers la fin spécialement, de faire intervenir à plusieurs reprises NO^3H pour détruire entièrement les dernières parcelles de charbon. Le dosage lui-même était fait colorimétriquement avec l'ammoniaque.

W. G. Baheman et L. S. Wells (1917) dosent le cuivre dans les plantes croissant dans les régions cuprifères et trouvent des quantités appréciables de Cu-As-Sb-et-Zu. La proportion de Cu varie de 0,0046 % à 0,621 %. Elle est plus grande dans les tissus morts que dans les tissus vivants et plus grande dans l'écorce que dans les autres parties de la plante. Toutes les plantes ne peuvent pas se développer sur les terrains cuprifères; il se produit une sorte de sélection.

S. Cornec dans une étude spectrographique des cendres de plantes marines reconnaît la présence de nombreux éléments dont le cuivre.

Maquenne et Demoussy (1919-1920) font une étude sur le cuivre dans la terre et les plantes. Pour le dosage dans la terre ils utilisent la technique suivante: faire bouillir 6 grammes de terre fine dans un vase conique taré avec 60 centimètres cubes So^4H^2 au $1/10^\circ$, ramener au poids primitif par l'eau, centrifuger, évaporer 10, 20 ou 30 de liquide clair dans une capsule en quartz jusqu'à 5 centimètres cubes, séparer le So^4Ca à la centrifugeuse et électrolyser la solution 15 heures avec 4 milliampères pour une électrode de 2×10 millimètres, dissoudre le métal dans III gouttes No^3H , évaporer, calciner dans une petite capsule de quartz, redissou-

dre l'oxyde dans III gouttes HCl pur, faire passer la solution dont le volume, y compris les eaux de lavage, ne doit pas dépasser 2 centimètres cubes dans un petit tube bouché, ajouter I goutte sulfate de zinc à 1 %, puis I goutte de ferrocyanure de K à 10 % fraîchement dissous. On agite et on compare la coloration bleue qui se développe à celle que donne dans les mêmes conditions une solution de sulfate de cuivre à 5 milligrammes Cu métallique par 100 centimètres cubes. Le volume évalué en gouttes qu'il faut employer de cette dernière pour obtenir une même teinte fait connaître à 2 ou 3 millièmes de milligramme près la quantité de cuivre cherchée. 140 échantillons de terres ont été examinés et le cuivre a été trouvé dans tous, mais en proportions très inégales.

Des terres de vignes sulfatées arrivent à contenir jusqu'à 200 à 300 kilogrammes de cuivre métallique à l'hectare ce qui équivaut à une tonne de $\text{So}^4 \text{Cu}$ (quantité fournie depuis 25 à 30 ans). Il n'existe pas dans le sol de causes d'élimination du cuivre équivalentes à ses rapports. La terre a une grande puissance d'absorption pour le cuivre qui n'arrive pas à descendre dans les couches profondes. Pour le dosage dans les plantes, Maquenne et Demoussy font une combustion de la substance à l'air libre et dans une capsule en quartz, en utilisant un bec bunsen en aluminium. 30 à 200 milligrammes de cendres (préalablement calcinées avec quelques gouttes d'acide nitrique et un léger excès d'acide sulfurique pour insolubiliser le calcium) sont traités par 1 cc. 5 $\text{So}^4 \text{H}^2$ à 5 %.

On fait bouillir pendant une vingtaine de minutes en remplaçant l'eau qui s'évapore pour transformer les pyrophosphates en orthophosphates, on transvase le liquide dont le volume, y compris les eaux de lavage, ne doit pas dépasser 2 cc. 5, dans un petit tube de 8 millimètres de diamètre, on centrifuge à 3.000 tours pendant trois minutes pour séparer les particules de silice et de sulfate de chaux et on

électrolyse la solution claire avec un courant de 6 milliam-pères pour une électrode de 2×10 millimètres. Le dosage est terminé comme ci-dessus. Les auteurs recom-mandent d'effectuer toutes les opérations décrites et surtou les calcinations dans le quartz ou la porcelaine et non dans le platine qui peut céder aux acides et aux bisulfates à chaud plusieurs centièmes de milligramme de Cu. Il est bon de se préserver des poussières mais d'après Maquenne et Demoussy les pertes sont plus à craindre que les apports extérieurs, surtout lorsqu'il s'agit de substances difficilement combus-tibles. Ils ne retrouvent pas exactement après calcination la totalité du cuivre qu'on a intentionnellement ajouté à du sucre ou à de l'amidon, mais cette perte, d'après eux, serait minime et n'influence pas notablement les résultats de l'ana-lyse qui restent comparatifs.

A l'aide de cette technique Maquenne et Demoussy ont effectué un certain nombre de dosages dont je citerai quel-ques exemples :

	Cu en milligr. ‰ de m. sèche		Cu en milligr. ‰ de m. sèche
Ailante		Noyer	
Jeune bois	8	Bois jeune avril . .	5,5
Écorce	10	— mai . .	3
Bourgeons dor-		Écorce 10 avril . .	6
mants. . . .	12	— 6 mai . .	5
Bourgeons éclos . .	10	Bourgeons dor-	
Lilas		mants. . . .	10
Jeune bois	3	— éclos . .	13
—	8	— épanouis. . .	20
Écorce	7,5	Pommes de terre	
Bourgeons	7,9	Tubercules. . . .	4 à 6
Feuilles	8	Jus des tubercules .	2 à 3
Fleurs	7,5	Jus bouilli. . . .	1
		Germes	18 à 28

	Cu en milligr. %, de m. sèche		Cu en milligr. %, de m. sèche
Jus des germes		Grains mûrs . . .	11
centrifugé . . .	0,25 à 0,75	Cosses desséchées.	4
Carottes		Flageollets	
Racines	11	Grains non mûrs .	11
Jus centrifugé . .	2,5	Cosses	9
— bouilli . . .	1	Grains mûrs . . .	11
Épinards		Cosses.	4,5
Feuilles et pétio-		Prunes	
les	19	Pulpe.	9
Jus centrifugé . .	4,5	Noyaux entiers . .	8,5
le même bouilli .	0,75	Amande	19
Pois		Coque du noyau . .	5,5
Grains non mûrs .	11	Fèves	
Cosses vertes . . .	9,5	Grains décortiqués.	14
		Téguments	5,5

De ces recherches, les auteurs ont tiré des conclusions :

1° Le cuivre se rencontre dans toutes les parties des plantes. Cette faculté de migration ne peut appartenir qu'à un corps soluble dans le suc cellulaire : les jus extraits et centrifugés renferment du cuivre précipitable par la chaleur comme les phosphates et les albuminoïdes. C'est là une analogie entre le cuivre et les substances alimentaires indispensables à la nutrition des plantes.

2°) Le métal se porte de préférence là où il y a davantage d'eau c'est-à-dire aux points où l'activité vitale est ou doit devenir la plus grande (Au début du printemps, on en trouve plus dans les bourgeons que dans le bois. Les jeunes feuilles issues de ces bourgeons contiennent davantage de Cu que toutes les autres parties de la plante). Les organes qui dessèchent en vieillissant, s'appauvrissent en cuivre pour le céder à ceux qui naissent et se nourrissent de leurs réserves.

3°) Le cuivre est donc chez les végétaux un élément essentiellement diffusible et migrateur, au même titre que ceux dont ils se nourrissent et qu'il suit dans ses déplacements.

E. Fleurent et L. Lévi (1920). Dans un mémoire qui constituait un pli cacheté déposé en 1913, disent avoir recherché par une méthode qu'ils indiqueront (cette méthode n'a pas été publiée) le cuivre dans les cendres de divers végétaux. Les résultats obtenus sont les suivants :

	Cuivre en milligr. par kg.			Cuivre en milligr. par kg.	
	de m. humide	de m. sèche		de m. humide	de m. sèche
Blé région			Amanite tue-		
— Paris . . .	8,6	10	mouches . .	2,2	37,2
— Russe. . .	10,9	11,4	Clavaires		
— Dur. . .	1,8	2	mélangés . .	2,5	18,8
Choux . . .	1	8	Cantharellus		
Pois verts			cibarius . .	0,5	4,3
— (graines). .	0,2	2	Boletus edulis .	3,2	35,7
— (gousses). .	0,5	3,3	Betterave		
Fraises . . .	0,8	7,7	(feuilles) . .	1,7	13,6
Asperges . . .	0,5	6,8	Betterave		
Mûrier . . .	1,7	4,3	(racines) . .	1	4
Mûres . . .	0,4	3,1	Maïs . . .	6,5	7,4
Paille de blé .	2,0	2,3	Seigle . . .	7	8,2
Agaric . . .	5,2	34	Carottes. . .	1	8
Lactaire poivré	1,3	12,1	Orge . . .	5	5,8
Lycoperdon			Animaux		
ciselé . . .	12	30	Maquereau . .	8,6	45,7
Scléroderme			Lait . . .	1,4	
vulg . . .	1,1	4,5	Jaune d'œuf . .		20
			Viande de che-		
			val. . .	6	22

W.-C. Rose et M. Bodansky (1920) au cours d'études sur les organismes marins ont recherché le cuivre qui a été trouvé dans 19 espèces de poissons sur 20 examinées (Le résultat négatif paraît dû à la faible quantité de matériel analysé). Le chiffre moyen trouvé est de 2 milligr. 3 environ par kilogramme.

Chez les huîtres, le cuivre paraît uniformément distribué dans tous les tissus (manteau, hépatopancréas, muscle grand adducteur et parties résistantes). La plus faible proportion a été trouvée dans le muscle où il n'y a que la moitié de la proportion déterminée pour le reste de l'organisme. Les auteurs font cette remarque que le cuivre et le zinc sont présents en proportions plus grandes chez certains invertébrés où ils fonctionnent probablement comme constituants essentiels des protéides respiratoires que chez les vertébrés marins.

M. Bodansky (1921) trouve du cuivre et du zinc dans le cerveau humain. D'après cet auteur l'accumulation de ces métaux semble plus rapide dans la vie intra-utérine qu'après la naissance comme c'est le cas pour l'iode, le soufre, le phosphore.

Ch.-P. Wite (1921) a fait une étude du cuivre dans les tumeurs et les tissus normaux et n'a pas trouvé de différences notables. Entre les tissus de tumeurs bénignes ou malignes, les écarts sont compris entre 0,0149 et 0,262 %. Les tumeurs à dégénérescence seraient les plus riches en cuivre, contrairement au zinc qui se trouve surtout dans les tissus dont l'activité cellulaire est intense.

G.-C. Suplée et R. Bellis (1922) trouvent du cuivre dans 23 échantillons de lait de vache. La quantité moyenne est de 0 milligr. 52 avec 0,2 minimum et 0,8 maximum par litre. Cette quantité ne paraît pas affectée par le mode d'alimentation, c'est la conservation et le chauffage dans des instruments en cuivre qui paraissent intervenir. D'après les auteurs, ces traces de cuivre peuvent probablement hâter la disparition des vitamines par oxydation.

Hess. Suplée et Bellis (1923) ont examiné parallèlement la teneur en cuivre du lait de vache et du lait de femme et ont trouvé 0 milligr. 35 pour le lait de vache, 0,6 à 0,7 pour le lait pasteurisé, deux laits de femme ont donné 0,4; 0,61. L'urine du jeune enfant contiendrait du cuivre 0,06 %.

Miss Severy (1923) a fait des recherches sur un certain nombre d'espèces animales marines pour y déceler la présence du zinc et du cuivre. Pour ce dernier, la quantité moyenne serait de 0 milligr. 497 par kilogramme. Le cuivre paraît manquer chez certains mollusques lamellibranches. Par exemple, l'auteur n'a pu déceler sa présence chez les siphonés sinupalleaux de l'ordre des Démyaires, tout particulièrement chez les vénus. La proportion de cuivre est relativement forte dans le sang des ophidiens, mais l'organisme des baleines en serait dépourvu. L'auteur considère que chez tous les animaux marins inférieurs, le cuivre se rencontre à la place du fer des vertébrés comme vecteur d'oxygène.

La distribution du cuivre a été étudiée chez le *Cryptochiton* : le sang contiendrait la plus forte proportion de cuivre et la plus faible de zinc. Le manteau est la partie la plus riche en zinc, mais il renferme moins de cuivre que le sang.

H.-J. Taverne (1923) a recherché la quantité de cuivre et de zinc contenue dans les tissus normaux et carcinomateux. Dans le carcinome mammaire, le tissu normal contient 0,94 milligrammes de cuivre et 3 milligr. 74 de zinc par kilogramme, tandis que les tissus cancéreux contiennent 0 milligr. 54 de Cu et 3, 65 de zinc.

Hobart (1924) n'a trouvé aucune trace de cuivre dans les graines de noix vomique, mais les teintures en contiendraient des traces dues aux appareils utilisés.

Carpentier (1924) recherche si le cuivre se fixe dans le sang. En desséchant et calcinant quelques gouttes de sang dans une capsule, l'auteur a obtenu des cendres qui, reprises par l'eau redistillée ne donnaient aucune réaction au réactif de Meyer et à la formaldoxine. Mais, après ingestion de sel de cuivre (entre 15 jours et 1 mois, avec une dose totale ingérée de 0,50 de Cu) on a trouvé sur le sang par la même technique, des réactions positives au bout de huit à quinze jours. Les réactions s'accroissent si on opère entre le 15^e et 30^e jour et se mani-

festent encore, quoique avec moins d'intensité, dix à quinze jours après cessation d'ingestion du cuivre.

Le même auteur (1925) a trouvé le cuivre en proportions infinitésimales dans certaines eaux minérales (en particulier St Nectaire).

P. Pilgrain (1925) a recherché le cuivre dans divers milieux à l'aide du procédé colorimétrique basé sur la coloration bleue de la réaction de Schönbein et par un procédé manganimétrique basé sur la réaction de Fontès et Thivolle. Sans donner la méthode suivie pour la destruction des matières organiques, l'auteur indique avoir trouvé 0 milligr. 44 de Cu pour ‰ de sang en utilisant 135 grammes de sang; 4 milligr. 52 à 2 milligr. 70 pour mille de viscères (en utilisant, 96 gr. 25 gr. et 154 gr. de viscères). D'après ces résultats l'auteur pense que ce cuivre ne peut être trouvé dans les expertises toxicologiques telles qu'elles sont conduites ordinairement et que le cuivre a été introduit par contamination lorsqu'il est trouvé dans de telles opérations.

J.-S. Mc. Hargue (1925) étudie l'importance de la présence du cuivre, du manganèse et du zinc dans les céréales, les graines et les aliments.

D'après cet auteur les plantes absorbent de petites quantités de ces éléments qui sont emmagasinés dans les feuilles, les péricarpes et les germes des graines. Quand le maïs, le blé et le riz sont finement moulus, la farine de maïs, la farine de blé, le riz décortiqué, dégermés résultants sont privés des composés de cuivre, zinc et manganèse qui apparaissent comme facteurs de la nutrition animale. Pour le cuivre les doses trouvées par l'auteur sont (en milligr. ‰ grammes) farine, traces, son 1,6; germes 4,6. Pour Hargue, quelques sols pauvres demandent l'addition de Cu, Zn et Mn, pour maintenir et augmenter la production et produire des matières nutritives contenant les principes vitaux en proportions normales.

Ogier-Kohn-Abrest (1925) dans leur 2^e édition du *Traité de toxicologie* écrivent ceci : (article cuivre, p. 731)... « En réalité lorsqu'on recherche les métaux toxiques dans les organes d'hommes ou d'animaux, on ne trouve pas toujours du cuivre; d'après notre propre expérience à ce sujet nous estimons que la présence du cuivre est l'exception et non pas la règle. Pourtant on ne peut guère supposer que le métal échappe aux recherches car il n'est guère en toxicologie de corps plus facile à retrouver et à caractériser avec précision. *Nous ne croyons donc pas au cuivre normal...* »

§ 2

CRITIQUE DES MÉTHODES EMPLOYÉES

Lorsque, avant de commencer mes recherches, j'ai lu attentivement tous les mémoires parus, plusieurs faits m'ont frappé. La non description des techniques suivies par certains chercheurs, l'imperfection des méthodes de beaucoup d'autres, les résultats contradictoires, les chiffres souvent très différents donnés pour une même substance. Pour ne citer que quelques noms, Devergie, Orfila, Rossignon, Langlois, Millon, etc., croyaient à la présence du cuivre tandis que Dangeret Flandrin, Melsens, Chevallier et Cottureau, Bechamp, Lossen, Chevreul, Monier soutinrent la thèse contraire.

Dans une recherche de cuivre il faut songer d'une part à l'apport accidentel du métal au cours des manipulations et d'autre part aux pertes pouvant se produire par l'incinération.

Une première critique est à faire sur les méthodes d'incinération. Inexistantes pendant longtemps (on épuisait par l'eau ou l'alcool les matières afin d'en extraire les substances toxiques) elles furent ensuite rudimentaires d'où une minéralisation incomplète qui laissait une certaine quantité de charbon pouvant retenir du cuivre après l'épuisement. Ce charbon n'était pas incinéré dans une seconde opération.

Enfin, bien souvent l'incinération était effectuée sans précautions et laissait perdre comme nous le verrons une partie du métal cherché.

En ce qui concerne les réactifs, peu d'auteurs ont insisté sur leur purification et la vérification de l'absence du cuivre. Au reste, les réactifs utilisés pour la recherche du Cu n'avaient pas la sensibilité de ceux que nous connaissons aujourd'hui. Jusqu'en 1910 il n'est point question de l'eau distillée, qui, préparée presque toujours dans des appareils en cuivre, renferme des proportions non négligeables du métal.

Quant aux appareils de laboratoire utilisés et qui contenaient certaines parties en cuivre ; fours à moufle, bains marie, becs à gaz, ils furent déjà souvent critiqués et donnèrent lieu à de nombreuses discussions. Lossen en particulier, en répétant avec des appareils sans cuivre les expériences d'Ulex qui avait trouvé du cuivre dans la chair, obtient des résultats négatifs. Il n'est pas douteux, et nous verrons plus loin par quel mécanisme, que les brûleurs pendant l'incinération et le bain-marie pendant l'évaporation des liqueurs peuvent introduire une certaine quantité de cuivre.

Enfin la plupart des auteurs n'ont pas pris garde à l'utilisation des filtres qui malgré les lavages répétés peuvent retenir certaines substances minérales et en particulier le cuivre.

En me suggérant l'idée de ce travail, mon maître G. Bertrand m'avait fait part de ses constatations lorsqu'il avait étudié les méthodes de recherche et de dosage du cuivre dans les plantes et chez les animaux. A propos d'une communication de Zelinski, M. G. Bertrand a publié ses observations que j'exposerai ici :

Zelinski en plaçant un petit animal (abeille) dans une nacelle de platine et le recouvrant d'oxyde de cuivre broyé, introduisant dans un tube de verre, faisant passer CO_2 et chauff-

fant, a constaté une métallisation de l'organisme qui conserve ses dimensions et ses caractères morphologiques. Après refroidissement on constate, sous la couche d'oxyde réduit en partie, la présence d'un organisme métallisé. La pseudomorphose n'intéresse que la partie superficielle de l'insecte, l'intérieur a l'aspect et la composition du coke. Zelinski explique le transport régulier du métal jusque dans les parties les plus différenciées par la volatilité de l'oxyde cuivrique à 400 ou 500°. La vapeur pénétrerait dans les couches superficielles des tissus et les minéraliserait en se substituant à leurs éléments organiques brûlés par l'oxygène de CuO .

Pour G. Bertrand il ne semble pas que l'explication de Zelinski soit l'explication véritable du phénomène et il attribue le transport du cuivre de son oxyde solide à la surface de la matière animale par la formation d'un gaz très éphémère le cuivre carbonyle. G. Bertrand en étudiant les méthodes de recherche du cuivre chez les êtres vivants a été conduit à soupçonner des pertes pendant la calcination et à constater des apports quand l'opération était effectuée à l'aide de brûleurs en cuivre ou en laiton. De tels apports avaient lieu même lorsque la capsule où l'on préparait les cendres était protégée du contact direct de la flamme. C'est ainsi qu'au cours d'expériences comparatives, G. Bertrand a trouvé des quantités de cuivre en se servant d'un four à moufle chauffé au gaz avec des brûleurs en laitons et pas de cuivre en employant un four à moufle chauffé au charbon de bois.

Ce n'était pas seulement sous la forme de poussières ou de vapeurs salines (chlorure de cuivre notamment) qu'avaient lieu ou pouvaient avoir lieu les pertes et les apports de cuivre c'était plutôt ou plus régulièrement par suite de la formation d'un composé cuprifère très volatil. Les expériences suivantes de M. G. Bertrand montre qu'un tel composé

existe et s'apparente au Nickel carbonyle. On chauffe dans un tube de verre, à des températures croissantes jusqu'à celle du rouge, du cuivre et de l'oxyde de nickel dans des courants de gaz divers. Ce chauffage ne donne lieu ni dans l'hydrogène, ni dans CO^2 à aucun transport de métal même après plusieurs heures ; mais dans un courant d'oxyde de carbone, il y a production d'un composé volatil extrêmement dissociable avec dépôt de cuivre. L'expérience est facile en plaçant dans un tube de verre, isolées par des tampons d'amiante et séparées par un espace vide, une colonne de charbon de bois et une colonne de CuO en grains ou en poudre. Le tube est placé sur une grille à combustion et l'on fait passer un courant de CO^2 . Si on ne chauffe que l'oxyde de cuivre il ne se produit rien mais si le charbon est chauffé CO^2 est réduit et donne CO qui réagit sur la deuxième colonne. Or, non seulement CO réduit CuO mais il donne naissance simultanément à un composé volatil qui se dissocie au contact de la paroi chaude du tube la recouvre d'un bel enduit de cuivre métallique.

Dans l'expérience de Zelinski les choses doivent se passer ainsi : le corps de l'insecte dégage pendant l'élévation de température des substances volatiles combustibles puis se transforme en coke ; il y a donc au voisinage immédiat du corps de l'insecte une atmosphère de CO et celle-ci suffit à produire du cuivre sur le résidu charbonneux.

Comme le dit G. Bertrand, la formation de ce composé cuprifère sous l'influence de CO permet de comprendre comment certaines minimes proportions de métal peuvent être transportées des appareils de chauffage en cuivre aux cendres laissées par les organes et éventuellement les pertes que peuvent subir ces dernières lorsqu'on les calcine sans précautions. *On a souvent dosé dans des produits d'origine animale et végétale des proportions de cuivre bien supérieures à celles que l'on aurait dû trouver parce que l'on s'était servi de*

brûleurs de cuivre pour l'incinération. On évitera déjà à peu près complètement cette cause d'erreur en remplaçant les couronnements en cuivre ou en laiton des brûleurs par des couronnements en fer, mais le mieux sera de rejeter tout appareil de chauffage comportant une partie en cuivre. Quant aux pertes on les rendra inappréciables en brûlant les substances en couches minces bien aérées et en favorisant la disparition du charbon par l'incinération en deux temps.

Tous ces faits ne montrent-ils pas l'intérêt qu'il y avait à reprendre cette étude biologique du cuivre à l'aide d'une méthode sûre ?

CHAPITRE II

§ 1

LES RÉACTIONS ANALYTIQUES DE CUIVRE.

LEURS LIMITES DE SENSIBILITÉ.

Avant d'entreprendre la recherche du cuivre chez les végétaux et les animaux, il était nécessaire de passer en revue les différentes réactions du cuivre et d'en évaluer les limites de sensibilité.

Le cuivre est un métal formant deux séries de sels, cuivreux et cuivriques. Les premiers sont instables, passent rapidement sous l'influence de l'air à l'état de sels cuivriques de sorte que nous étudierons surtout les réactions de ces derniers.

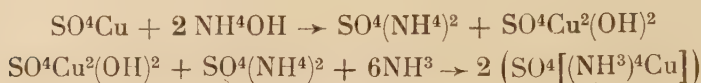
Les sels cuivriques sont blanc jaunâtre ou noirs à l'état anhydre et bleus ou verts lorsqu'ils sont à l'état cristallisé ou en solution. Ils sont décomposés au rouge sauf le sulfate.

La potasse donne dans ces solutions un précipité d'hydrate

$\text{Cu} \begin{cases} \text{OH} \\ \text{OH} \end{cases}$ qui à l'ébullition se transforme en oxyde cuivrique CuO .

Ammoniaque. — L'ammoniaque est un réactif très sensible qui donne un précipité pulvérulent vert clair de sel basique soluble dans un excès avec formation d'une liqueur bleu d'azur.

Les réactions suivantes rendent compte de la formation de ce composé :



La solution bleue ammoniacale est décolorée par le cyanure de potassium avec formation de cuprocyanure de potassium.

La solution bleue concentrée, traitée par l'alcool absolu précipite ce sel sous forme d'une poudre cristalline bleu violet qui perd tout son ammoniaque par la chaleur et laisse comme résidu le sel cuivrique.

La coloration bleue donnée par l'ammoniaque n'est plus perceptible au delà du $\frac{1}{100000}$.

Hydrogène sulfuré. — Ce réactif donne dans les solutions acides(5 %) un précipité de sulfure CuS , soluble dans l'acide azotique et le cyanure de potassium, insoluble dans l'acide sulfurique étendu et le sulfure d'ammonium.

Le sulfure de cuivre se forme encore dans une solution au $\frac{1}{100000}$, mais il est nécessaire avec ce réactif de laisser les tubes bouchés et au repos pendant plusieurs jours pour obtenir la floculation de sulfure, la précipitation n'ayant pas lieu immédiatement avec ces doses minimales.

Le ferrocyanure de potassium donne dans les solutions neutres ou acides un précipité amorphe rouge brun en liqueurs concentrées et une coloration rouge marron en liqueurs étendues. Il s'est formé du ferrocyanure cuivrique $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{Cu}^2$ dont la coloration est encore perceptible avec 1 centimètre cube de solution au $\frac{1}{200000}$ c'est-à-dire que l'on décèle aussi le $\frac{1}{200^e}$ de milligramme. Ce réactif permet un dosage colorimé-

trique en utilisant une échelle de titres connus. M. Lucas opère le titrage avec une burette remplie de liqueur type à $\frac{1}{10000}$ de bichlorure de cuivre.

Cette réaction permet aussi la recherche microchimique. D'après Frémy la solution à essayer est additionnée d'un excès d'ammoniaque et on ajoute 1 granule de ferrocyanure de K. A mesure que l'ammoniaque s'évapore il se dépose un précipité cristallin jaune pâle de ferrocyanure de cuivre ammoniacal. Ces cristaux prennent peu à peu une teinte rougeâtre en perdant de l'ammoniaque. Ce ne sont souvent que des houppes et des faisceaux d'aiguilles pouvant cependant servir à une réaction caractéristique. En effet lorsqu'elles cessent de s'accroître, il suffit d'ajouter une goutte d'acide acétique qui les transforme en ferrocyanure de cuivre pour les voir prendre une teinte rouge sang tout en conservant leurs contours primitifs. (Limite: un dix millième de milligramme).

La coloration du ferrocyanure cuivrique permet également l'examen au spectrophotomètre. Tassilly, utilisant cet appareil a donné une méthode de dosage du cuivre dans les conserves alimentaires.

Maquenne et Demoussy ont indiqué une réaction très sensible du cuivre utilisant le ferrocyanure de K ajouté à une solution chlorhydrique de sels de cuivre et de zinc. On voit se produire immédiatement une coloration rouge due au ferrocyanure cuivrique mais bientôt cette coloration s'atténue, le liquide se trouble et se charge d'un précipité outremer facile à réunir par centrifugations dont la couleur varie suivant les proportions relatives des 2 métaux en présence, depuis le brun foncé jusqu'au bleu outremer. Cette dernière coloration atteint son maximum d'intensité et de pureté quand la solution renferme de 4 à 5 fois plus de zinc que de cuivre. Elle est plus ou moins rabattue ou au contraire lavée, passant

au bleu faïence quand on s'écarte de ce rapport, par suite du mélange de ce corps bleu (probablement un ferrocyanure mixte cuprozincique) avec un excès de ferrocyanure de cuivre rouge ou de ferrocyanure zinco-potassique blanc. Dans ce dernier cas la réaction est toute semblable à celle que donne un mélange de fer et de zinc ; mais elle s'en distingue en ce qu'elle ne se produit pas en présence d'un excès de sels alcalins et surtout de chlorure d'ammonium. (La coloration bleue est remplacée par la teinte rougeâtre de ferrocyanure cuivrique dilué dans un excès de ferrocyanure de zinc.)

Le ferrocyanure cuprozincique se forme seulement lorsqu'on opère sur une solution renfermant à la fois les 2 métaux ce qui prouve que la réaction ne peut s'effectuer qu'entre sels et non entre gels. La coloration bleue qui se développe ainsi est beaucoup plus intense, toutes choses égales d'ailleurs, que la coloration rouge du ferrocyanure de cuivre. Elle se produit dans des solutions cuivriques étendues au point de ne plus rien donner de visible avec le ferrocyanure de K seul. Sous le volume de 1 cc. 5 on obtient déjà une forte réaction avec 0 milligr. 01 de cuivre métallique ; avec 0 milligr. 005 elle est toujours très nette et avec 0 milligr. 0025 c'est-à-dire dans une solution contenant seulement 1 milligr. à 1 milligr. 5 de Cu par litre elle est encore perceptible dans de bonnes conditions lorsque surtout la liqueur ne renferme pas d'autres métaux. Pour les auteurs ce serait la plus sensible de toutes les réactions minérales propres à déceler la présence du cuivre en l'absence des sels étrangers et surtout du fer. Cette condition est réalisée en séparant le cuivre par électrolyse ; on dissout le métal déposé dans III gouttes d'acide nitrique, évapore la solution ainsi que les eaux de lavage dans une capsule de quartz, calcine, transforme en chlorure l'oxyde formé par addition de III gouttes d'HCl. On fait alors passer le liquide dans un tube bouché de 8 milligr. de diamètre, de manière à ce que son volume total soit de 2 centimètres

cubes environ ; puis on ajoute 11 gouttes (une seule goutte s'il n'y a que très peu de cuivre) d'une solution de sulfate de zinc à 1, 184 % (quantité équivalente à 0 milligr. 25 de zinc métallique) et 1 goutte de ferrocyanure de K à 10 %. S'il y a beaucoup de cuivre il se produit d'abord une coloration rougeâtre qui bientôt passe au bleu franc, s'il n'y en a que très peu la coloration bleue, naturellement plus faible, apparaît seule après quelques minutes pendant lesquelles il convient d'agiter 2 ou 3 fois. Finalement après environ une demi-heure de repos, on centrifuge pour rassembler le précipité ; sa nuance comparée à celle de types de richesse connue permet d'apprécier le poids absolu de cuivre avec une approximation suffisante. D'après les auteurs il est essentiel d'effectuer toutes les opérations surtout les calcinations dans le quartz ou la porcelaine et non dans le platine ; ce métal pouvant céder aux réactifs acides à chaud des quantités de cuivre souvent supérieures à celles que l'on recherche.

L. Robin (cité par Kling et Lassieur) a expérimenté cette réaction et a modifié légèrement le mode opératoire de la façon suivante pour en accroître encore la sensibilité :

La solution cuivrique est additionnée successivement de III gouttes d'HCl pur, de II gouttes d'une solution de sulfate de zinc contenant 0 milligr. 023 de zinc et d'une goutte de ferrocyanure, de K. à 10 %. Agiter après chaque addition ; après celle du ferrocyanure, l'agitation doit être prolongée 1 minute au moins, la coloration bleue se développe peu à peu ; finalement on centrifuge pour rassembler le précipité. De cette manière on décélèrerait le cuivre dans une solution en renfermant 0 milligr. 001 pour 2 centimètres cubes soit 0 milligr. 5 par litre.

L'acidité joue un rôle important dans cette réaction. Avec de très faibles quantités de cuivre de l'ordre de 0 milligr. 01 et en opérant comme il est dit plus haut, le précipité bleu

se forme régulièrement, mais pour les quantités de cuivre plus importantes 0 milligr. 1 par exemple on observe seulement le précipité brun de ferrocyanure de cuivre. Pour obtenir la coloration bleue il est alors nécessaire d'augmenter l'acidité ; par contre un excès trop considérable d'HCl est également nuisible et empêche la production du précipité bleu.

Kling et Lassieur (1920) ont fait remarquer que la nature du précipité est tout à fait inconnue et que la réaction est pour l'instant sans explication. Ils ont signalé avoir reconnu personnellement qu'en substituant le sulfate de manganèse au sulfate de zinc, on obtenait un précipité rose au lieu et place du précipité bleu fourni par le zinc. La réaction serait nette bien qu'un peu moins sensible que celle obtenue avec le zinc (appréciable avec au moins 0 milligr. 01 de cuivre par centimètre cube.

Acide bromhydrique. — Cresti (1877) pour caractériser le cuivre dans un dépôt électrolytique sur lame de Pt exposait ce dépôt au mélange de vapeurs de brome et d'acide HBr que dégage l'action de SO^4H^2 sur KBr. Il se fait une coloration pourpre qu'il attribuait à du bromure cuivreux dissous dans HBr.

Denigès en 1889 puis 1914 a donné une réaction reposant sur la transformation des sels de cuivre en bromure cuivrique sous l'influence de KBr et sur la deshydratation par SO^4H^2 du sel produit, lequel en dissolution dans l'excès de KBr se manifeste par une coloration rouge violacé. Le réactif se prépare en dissolvant 100 grammes de bromure exempt de bromate dans 150 centimètres cubes d'eau bouillie ; compléter à 200 centimètres cubes après refroidissement, agiter, conserver pour l'usage. Pour se servir du réactif mettre dans un matras entouré d'eau glacée et de fragments de glace 20 centimètres cubes de R, ajouter goutte à goutte en agitant 10 centimètres cubes SO^4H^2 pur et concentré ($D = 1,8$ cc.) éviter échauffement sensible du mélange pour que du Br. ne soit pas mis

en liberté. Après refroidissement, decanter ou filtrer sur coton de verre ou amiante. Conserver le liquide dans un flacon émeri de verre rouge ou brun (à ne garder que quelques jours).

Pour la recherche du cuivre, ajouter à 2 centimètres cubes de réactif 2 centimètres cubes de solution à examiner qui doit être amenée à une teneur en acide sulfurique représentant en volume le cinquième du volume définitif. Si on a une coloration elle peut être comparée avec celle se produisant lorsqu'on mélange 2 centimètres cubes réactif et 2 centimètres cubes solution de sulfate de cuivre d'un titre connu.

Pour l'auteur cette réaction l'emporte en sensibilité et en précision sur la méthode colorimétrique à l'ammoniaque.

P. Sabatier (1894) reproche à la technique de Denigès de manquer de sensibilité car si l'acide sulfurique est trop concentré, du brome est mis en liberté et la coloration cuivrique masquée. Au contraire si SO^4H^2 est trop dilué la teinte est affaiblie. Sabatier a précisé les conditions favorables à l'emploi de l'acide bromhydrique. En faisant dissoudre dans de l'HBr concentré un peu de bromure cuivrique on a une coloration due à un bromhydrate cuivrique pourpre formé dans la liqueur. Donc des traces d'un sel cuivrique au contact d'un acide bromhydrique concentré se transforment en bromure et donnent la coloration.

Si dans 1 centimètre cube d'acide bromhydrique concentré incolore, on verse une goutte de solution cuivrique contenant un atome de cuivre dans 4 litres on a une teinte pourpre très brillante.

Avec une goutte d'une solution 100 fois plus diluée la coloration est lilas ; elle devient encore appréciable avec un atome dans 2.000 litres c'est-à dire dans un liquide contenant une partie de cuivre pour 30.000. La dose de cuivre décelé dans la goutte ne dépasse pas 0 milligr. 0015.

Le brome libre diminue beaucoup la sensibilité ; il faut

le chasser par ébullition pour voir la coloration apparaître. HBr peut être remplacé par KBr additionné d'une solution saturée d'acide phosphorique. On ajoute à ce mélange la goutte cuivrique. On chauffe à 100°, la coloration apparaît par refroidissement. Certains métaux gênant cette réaction (fer), provoquer dans ce cas le dépôt de cuivre par l'électrolyse.

Pour l'auteur cette réaction est plus sensible que celles au ferrocyanure de K. et à l'hydrogène sulfuré.

Formaldoxime. Bach (1899) a proposé le formaldoxime comme réactif pour déceler la présence de très petites quantités de cuivre.

En faisant réagir des quantités équimoléculaires d'aldehyde formique en solution aussi concentrée que possible et de chlorhydrate d'hydroxylamine et abandonnant le mélange dans le vide d'un exsiccateur, la solution laisse déposer au bout d'un certain temps de fines aiguilles réunies pour la plupart en mamelons sphériques. Cette substance est le chlorhydrate de trioximidométhylène ($\text{CH}^2 = \text{N} - \text{OH}$)³ HCl. La même substance s'obtient plus facilement encore en broyant quantités équimoléculaires de trioxyméthylène et de chlorhydrate d'hydroxylamine et faisant cristalliser le produit dans l'alcool méthylique chaud.

Le chlorhydrate de trioximidométhylène, de même que la formaldoxime libre possède la propriété de donner avec une solution très étendue de SO^4Cu et la potasse une coloration violette intense.

D'après les indications de Bach et de Denigès la solution de formaldoxime s'obtient en mélangeant :

Aldehyde de formique du commerce.	. . .	1 cc.
Chlorhydrate d'hydroxylamine crist.	. . .	1 gr.
Eau		5 gr.

Dissoudre, compléter à 50 cc.

On peut encore utiliser la formule donnée par G. Bertrand et Thomas :

Aldehyde de formique du commerce.	75 cc.
Chlorhydrate d'hydroxylamine	69 gr. 50
Eau	75 cc.

(Chauffer doucement pour favoriser la solution et bien mélanger).

Pour la recherche du cuivre dans une solution on traite quelques centimètres cubes de celle-ci par un demi centimètre cube de KOH à 15 % et un demi centimètre cube de solution de formaldoxime. On a une coloration violette même dans une solution à 1 de SO^4Cu pour 1.000.000. Si on opère sur des solutions peu étendues on a une coloration vert foncé. Il faut alors diluer pour voir la coloration violette. Un point est important dans l'utilisation de cette réaction : il faut n'employer que la plus faible quantité nécessaire du réactif car la teinte se modifie et s'affaiblit avec une quantité trop grande. (P. Thomas et Carpentier).

D'autre part les bicarbonates alcalins empêchent la réaction et même la détruisent lorsqu'elle est formée-

La nature de la réaction offre beaucoup d'analogies avec la réaction du biuret sans qu'il y ait toutefois complète identité. Acide cyanhydrique et teinture de gaïac. Bonès en 1872 indiquait déjà que la teinture de gaïac en présence de l'acide cyanhydrique est le meilleur réactif du cuivre. Denigès signale qu'avec des traces de sels de cuivre et d'acide cyanhydrique l'addition de teinture de gaïac donne une coloration bleue (Schönbein) : celle de solution gaïacol une teinte grenat et celle d' α naphtol une coloration mauve.

H. et R. Imbert et Pilgrain (1924) ont appliqué cette réaction de Schönbein à la micro recherche de l'ion cuivre. Il est nécessaire d'éviter un excès de cyanure dont la dissociation en CNH et KOH donne avec la teinture une coloration jaune brun et serait même masquée complètement si la quantité de cuivre est

très faible. L'opération doit donc être conduite comme suit :

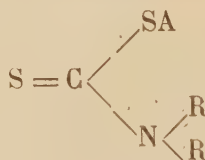
Dans un tube placer 5 à 10 centimètres cubes de la solution cuivrique neutre ; ajouter trois à quatre gouttes de teinture récente de résine de gaïac puis avec un tube effilé quelques gouttes d'une solution à 1,50 ‰ de cyanure. Si le milieu est trop acide ce qui nécessiterait un volume trop grand, il vaut mieux opérer avec une solution à 15 ‰ ; on obtient ainsi une coloration bleue très nette avec une solution à

$\frac{1}{1000000}$ et même avec une solution dédoublée $\frac{1}{2000000}$. Elle n'est plus perceptible avec une solution à $\frac{1}{10000000}$.

G. Poirot (1924) à propos de la recherche du cuivre dans l'eau distillée a utilisé cette réaction en la modifiant. Il emploie une résine de gaïac purifiée par dissolution dans l'alcool. Cette résine de gaïac est dissoute au 1/10^e dans la pyridine qui en diminue l'altérabilité par le temps. Pour effectuer la réaction : mesurer successivement dans un tube à essai de gros calibre dans l'ordre et en agitant : solution de gaïac dans la pyridine 0 cc. 2 ; eau oxygénée à 10 volumes III gouttes ; alcool à 95° : 10 centimètres cubes ; solution cuivrique : 10 centimètres cubes.

Pour l'auteur cette réaction, plus sensible que la précédente permet de déceler à la limite la présence du cuivre dans une solution contenant $\frac{1}{100000000}$.

Alcoylthiosulfocarbamates. — M. Delépine (1) (1908) a indiqué comme réactifs très sensibles les dialcoylthiosulfocarbamates alcalins



1. J'exprime mes remerciements à M. le Professeur Delépine qui a mis à ma disposition une certaine quantité de son réactif.

que l'on obtient en faisant réagir le sulfure de carbone sur les amines grasses et l'alcali. On peut utiliser aussi comme réactif une solution de dialcoylthiosulfocarbamate de dialcoylammonium qui se prépare en mêlant $2R^2NH + Cl^2$ et diluant au 1/100 avec eau ou alcool purs.

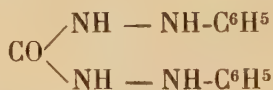
Ces sels alcalins sont solubles dans l'eau et donnent par double décomposition avec la plupart des sels métalliques des sels ayant la propriété d'être très solubles dans les solvants organiques. Ce sont, à partir du terme diéthylamine, des réactifs utilisables pour extraire des métaux de leur solution aqueuse. Avec le cuivre, le fer, le cobalt, le nickel et quelques autres métaux, les colorations sont très vives. Avec le cuivre la coloration est la plus intense. Une solution contenant 1 millionième de cuivre se colore nettement en jaune, mais le produit coloré pouvant être rassemblé dans un petit volume de solvant organique on peut retrouver des 10 et même des 100 millionièmes.

Si on a une liqueur, on verse quelques gouttes d'une solution de dialcoylthiosulfocarbamate alcalin très étendue, on ajoute un peu d'éther redistillé dans du verre, agiter, repos. ajouter quelques centimètres cubes de benzine redistillée dans du verre, agiter, repos, décantier C^6H^6 dans un creuset de porcelaine; si elle est colorée en jaune on répète encore une fois les opérations. Évaporer à sec le solvant qui se colore de plus en plus par concentration, ajouter au résidu 11 gouttes d'acide nitrique pur, évaporer à sec en inclinant le creuset, calciner, il reste une trace colorée d'oxydes; ajouter 1 goutte NO^3H . S'il n'y a que du cuivre tout se dissout, s'il y a du fer la dissolution est partielle. Dans le premier cas on évapore à sec l'azotate de cuivre formé en inclinant le creuset pour concentrer sur une petite surface. On observe alors une coloration brun jaunâtre intense en ajoutant à nouveau le réactif lui-même; on peut encore se servir de ferrocyanure qui produit un enduit rose dans les endroits où était le

sel de cuivre précédemment invisible. Cet enduit se laque sur la porcelaine si on porte au bain-marie et devient encore plus visible après lavage. On peut enfin utiliser tout autre réactif du cuivre sur le produit concentré obtenu. S'il y a du fer, NO^3H ne nettoie pas complètement le creuset mais laisse un enduit ocracé insoluble; on ajoute quelques gouttes d'eau, on chauffe et décante dans un deuxième creuset la solution cuivrique qui est traitée comme précédemment.

Si on a des solides ou des matières colorées on en sèche un peu dans une capsule et on incinère; on reprend par NO^3H . Évaporer à sec, incinérer de nouveau, on a alors des oxydes de fer ou de cuivre; on peut les dissoudre séparément et avec les liqueurs faire les réactions aux thiosulfocarbamates, extraire à l'éther, évaporer, etc.

Diphénylcarbazine. — M. Cazeneuve (1900) a préconisé l'emploi d'une solution alcoolique récente à 1 % de diphénylcarbazine symétrique



qui donne des colorations caractéristiques avec des traces de sels de cuivre mais aussi avec les sels de fer et de mercure. La diphénylcarbazine cuivrique a une coloration violette très intense; celle de mercure est bleue.

Les oxydants, persels de fer, bichromates, exercent une action mais facile à distinguer de celle du cuivre et du mercure. Les sels d'argent, or, zinc ont une action aussi mais la teinte est légèrement rose, très éloignée comme intensité.

Pour les composés cuivriques, prendre la diphénylcarbazine pure et blanche (faire cristalliser dans l'acide acétique ou l'acétone) on a une combinaison moléculaire acétique ou acétonique de Carbazine qui perd ces composés vers 60°. La dessiccation laisse le corps blanc. La solution où on veut

déceler le cuivre est neutralisée avec un peu de soude. Si cette solution est au millième ou plus riche, il suffit d'ajouter quelques gouttes de solution alcoolique récente de diphénylcarbazine à 1 %. On a une coloration violette intense (couleur jaune dans le chloroforme ou la benzine). Si la solu-

tion cuivrique est au $\frac{1}{10000}$ ou plus étendue on fait une dissolution à froid dans la benzine de la diphénylcarbazine (peu soluble), 5 centimètres cubes de solution benzenique sont agités avec 10 centimètres cubes de solution neutralisée renfermant du cuivre. L'émulsion prend rapidement une teinte violette caractéristique, puis la benzine surnage avec

une teinte violette. Les solutions cuivriques au $\frac{1}{100000}$ donnent nettement une coloration violette avec le réactif. Pour achever de caractériser le cuivre on ajoute dans le tube une trace d'acide acétique. La coloration persiste : Il faut acidifier fortement pour enlever à la benzine sa coloration lors-

que la solution cuivrique est au $\frac{1}{10000}$. Une addition de de ferrocyanure de K au liquide n'altère pas non plus, malgré une longue agitation, la teinte de la benzine. La réaction produite par les persels de fer ne résiste pas à l'acide acétique et au ferrocyanure (caractère distinctif). D'ailleurs la teinte est fleur de pêcher avec le fer et bleue avec le mercure.

Phénolphtaline alcalinisée. — Labat a signalé en 1908 que la solution alcaline de phénolphtaline préconisée par Kastle puis Meyer pour la recherche du sang et des oxydases végétales donne une coloration rouge intense en présence de glycérine pure et d'une goutte de solution sulfate de cuivre à 2 %.

Thomas et Carpentier (1921-1922) ont trouvé que ce réactif de Kastle Meyer est un réactif très sensible du cuivre.

La formule est la suivante :

Phénolphtaline	2 grammes
Potasse pure	20 —
Eau distillée	100 —

Faire bouillir en présence de 10 grammes de zinc en poudre jusqu'à décoloration.

Pour l'emploi ajouter à 10 centimètres cubes de la dilution cuivrique IV gouttes de réactif et 1 goutte d'eau oxygénée à 5 ou 6 volumes.

La dilution à 10^{-6} (1 millionième de Cu) donne immédiatement une teinte rose passant au rouge vif en quelques secondes; avec une dilution à 10^{-7} la teinte rose apparaît en quinze à vingt secondes, et avec une dilution à 10^{-8} (1 partie de Cu pour 100 millions d'eau) la réaction n'est obtenue qu'au bout de quelques minutes et elle est très pâle, quoique nettement perceptible par comparaison avec un témoin.

Pour Thomas et Carpentier le réactif de Kastle Meyer permet donc de reculer notablement la limite à laquelle le cuivre cesse d'être décelable par les réactifs. Pour cette recherche il est nécessaire d'opérer toujours avec des solutions diluées cuivriques au moins de l'ordre du $\frac{1}{100000}$. Cependant d'autres métaux agissent sur la phénolphtaline alcalinisée.

En solution purement minérale le Cobalt donne une réaction moindre qu'avec le cuivre.

Pour le fer, le chrome, le nickel la présence d'un alcool polyvalent est nécessaire (peut-être pour dissoudre l'hydrate).

L'extrême sensibilité du réactif de Kastle Meyer vis-à-vis du cuivre explique les causes d'erreur signalées dans la recherche du sang, le cuivre étant répandu dans l'eau et les produits dits purs des laboratoires.

M¹¹⁶ Lambert et Balthazard avaient signalé en 1910 l'action d'un certain nombre de composés du cuivre, nickel et

de certains alliages sur le réactif de Kastle-Meyer. D'après ces auteurs, pour les sels de cuivre, l'oxyde et le Cu métallique, la coloration du réactif employé à l'état de concentration se produit sans addition d'eau oxygénée ce qui permet de distinguer les sels de cuivre du sang. La coloration rouge violacé passant seulement au rouge vif par addition d'eau oxygénée.

Hydroquinone et Naphtol α . — J. Aloy et A. Valdiguié ont montré (1922) que l'hydroquinone et le naphtol α constituaient deux réactifs sensibles du cuivre.

Préparer une solution d'hydroquinone à 0 gr. 20 % centimètres cubes d'eau distillée pure additionnée de XX gouttes d'HCl N/100. On place 10 centimètres cubes environ de cette solution dans un tube à essai que l'on porte au bain-marie bouillant pendant 20 à 30'' ou que l'on chauffe avec précaution avec bunsen. L'addition d'une ou deux gouttes d'une solution diluée d'un sel de cuivre fait apparaître une coloration bleue qui augmente rapidement d'intensité. La concentration de la solution d'hydroquinone peut varier dans des limites assez étendues ; cependant, l'emploi d'une solution trop concentrée (0,30 à 1 %) fait perdre à la réaction sa netteté, la coloration devenant violacée. Une trop faible concentration (0,05 %) lui enlève sa sensibilité. Par contre les conditions d'acidité doivent être rigoureusement observées. La solution neutre ou alcaline d'hydroquinone se colore en rouge lorsqu'on la chauffe et cette coloration masque la coloration bleue due au cuivre. En présence d'un excès d'acide la réaction ne se produit pas. L'intensité de la réaction ne dépend pas de la quantité d'hydroquinone mise en œuvre pour une même quantité de cuivre mais au contraire paraît proportionnelle à celle-ci. Il est cependant nécessaire d'opérer sur des liqueurs étendues et il est bon de ne pas dépasser le titre de 1 % pour les solutions des sels de cuivre. Dans ces conditions les divers sels de cuivre (chlorure, sul-

fate, azotate, acétate) donnent la réaction. Celle-ci est spécifique du cuivre. Toutefois le chlorure d'or colore en bleu l'hydroquinone mais cette coloration se produit à froid et ne disparaît pas par les acides. Elle ne peut être confondue avec celle produite par les sels de cuivre.

Pour les auteurs cette réaction serait beaucoup plus sensible que celles du ferrocyanure de K ou de l'ammoniaque. Deux gouttes d'une solution de chlorure ou de sulfate renfermant une partie de cuivre pour 1.000 parties d'eau et qui contiennent un centième de milligramme de cuivre donnent avec le réactif hydroquinone une coloration bleue intense. La coloration est encore très nette avec 11 gouttes de la solution au 100.000^e renfermant 1 millième de milligramme de cuivre.

En dehors des acides et des bases les sels neutres empêchent la réaction quand leur concentration dans le mélange est supérieure à 1 ‰. Il est donc indispensable lorsqu'on veut déceler le cuivre en présence d'autres métaux d'opérer sur des solutions diluées.

Cette réaction permettrait un dosage colorimétrique de très petites quantités de cuivre en opérant dans des conditions identiques pour le témoin et pour l'essai.

Au sujet de la nature de la substance qui prend naissance dans l'action des sels de cuivre sur l'hydroquinone on peut faire diverses hypothèses. Pour Aloy et Valdiguié il s'agirait d'une combinaison de l'hydroquinone ou de ses produits de transformation avec les sels de cuivre.

Le Naphtol α constitue également un réactif très sensible du cuivre dans les mêmes conditions que l'hydroquinone. Il donne à chaud avec les solutions de sels de cuivre très diluées une coloration bleue violette nettement différente de celle obtenue par l'hydroquinone. Cette réaction est moins spécifique que la précédente. Elle se produit en présence d'iode, de sels de Cobalt et de manganèse.

Réactif molybdique phosphorique. — Folin et Wu ont montré en 1919 qu'en ajoutant à un précipité d'oxydure de cuivre Cu_2O en suspension fine, une solution très fortement acide et incolore d'anhydride molybdique MoO_3 , ce précipité se dissout tandis que se développe une teinte bleue intense due à la production d'un sous-oxyde de molybdène MoO^2



Fontès et Thivolle indiquaient ensuite qu'en ajoutant goutte à goutte une solution étendue de permanganate de potasse à la liqueur bleue et acide précédente, on voit celle-ci perdre progressivement sa teinte jusqu'à ce que l'adjonction d'une dernière goutte amène une décoloration complète. Le permanganate de potasse agit comme oxydant en transformant le sous oxyde bleu en MoO^3 incolore.



La réaction globale peut s'écrire sous cette forme



l'oxygène étant considéré comme apporté par le permanganate par l'intermédiaire de MoO^3 qui se retrouve inchangé.

Ces réactions du cuivre dont la première a été utilisée pour le micro-dosage du glucose ont été appliquées par Fontès et Thivolle à un certain nombre de dosages sous le nom de molybdo-manganimétrie. Pour le micro-dosage de cuivre on pourrait engager celui-ci en solution alcaline et le réduire complètement à l'état d'oxydure par un excès de glucose ou de formol ; mais ce procédé est d'un emploi délicat. Il est préférable, comme l'indiquent Fontès et Thivolle de faire

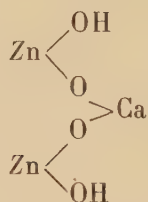
une micro-électrolyse (suivant Pregl) avec une cathode en toile de platine de 10 millimètres de diamètre et 38 millimètres de hauteur. Cette cathode, après l'électrolyse, est plongée dans quelques centimètres cubes de réactif molybdique phosphorique.

La couche de cuivre se dissout rapidement (on peut du reste accélérer la dissolution en opérant à l'ébullition). Avec la moindre trace de cuivre on obtient une coloration bleue : on admet que le cuivre s'est transformé en CuO au contact du réactif molybdique avec formation d'oxyde de molybdène. Par un titrage avec une solution permanganique à 0,08 ‰ on réoxyde l'oxyde de molybdène, ce qui permet de calculer la quantité de cuivre. Ce second procédé à une sensibilité double du premier (Pour 2 Cu on utilise 2 O au lieu d'un). Il permet de doser aux environs de 1 milligramme avec une approximation de 1 à 2 ‰ et au voisinage du dixième de milligramme avec 5 à 10 ‰.

La solution phosphorique d'anhydride molybdique s'obtient de la façon suivante. Prendre 40 grammes molybdate ammoniacque et 60 centimètres cubes lessive de soude (d : 1,36) ajouter environ 100 centimètres cubes d'eau et laisser à l'ébullition jusqu'à disparition complète de l'ammoniaque, refroidir. Ajouter environ 200 centimètres cubes d'eau puis 200 centimètres cubes d'acide phosphorique de D : 1,38. Faire bouillir soigneusement environ quinze minutes. Refroidir. Compléter à 1.000 centimètres cubes avec de l'eau.

Ammoniaque et chaux. — G. Bertrand et Mokragnatz ont appliqué au cuivre, ainsi qu'au nickel et au cobalt, la réaction autrefois indiquée par G. Bertrand et Javillier pour le dosage du zinc et dont le principe est le suivant : Lorsqu'on chasse la base volatile d'une solution ammoniacale limpide renfermant oxyde de zinc et chaux il se sépare une combi-

naison très insoluble du type zincate de calcium (G. Bertrand) :



Pour l'application au cuivre, G. Bertrand et Mokragnatz ont utilisé une solution de SO_4Cu à 1 gramme de métal pour 1.000 et fait trois essais avec 5, 25, 50 centimètres cubes de cette solution qui ont été amenés à 200 centimètres cubes par dilution. A chaque fiole on ajoute un excès d'ammoniaque, quelques gouttes de lait de chaux pur, 11 gouttes de solution alcoolique de phtaléine du phénol et on porte à l'ébullition tant qu'il se dégage des vapeurs alcalines. Il faut que le liquide reste coloré en rouge par la phtaléine pour être sûr qu'il ne reste plus d'ammoniaque combinée. Si le liquide se décolore pendant l'ébullition on devrait y ajouter une nouvelle quantité de chaux.

Après élimination totale de l'ammoniaque on filtre, lave le précipité avec de l'eau de chaux, puis on le redissout dans $\text{HClN}/10$. La solution acide est reçue dans une fiole conique. On sature d' H_2S , on bouche la fiole et on abandonne au repos jusqu'à floculation complète du CuS qui est recueilli sur filtre dans un entonnoir couvert pendant l'opération, on lave à l'eau acidulée par HCl et saturée d' H_2S . Le filtre est séché, on brûle le bout dans une capsule de porcelaine. Les cendres sont dissoutes dans quelques gouttes d'acide nitrique, transformées en sulfate par évaporation au bain-marie en présence d'un petit excès d'acide sulfurique au $1/10^e$. Le cuivre est dosé par électrolyse.

Les vérifications ont été faites en partant des mêmes

volumes de solution de sulfate de cuivre et traitant directement par H^2S .

Cette réaction permet de doser zinc, cuivre, nickel, cobalt, associés au calcium après le traitement ammoniaco-calcique.

Acide aminocaproïque. — G. Lyle, J. Curtmann et Marschall (1915) ont signalé que l'acide aminocaproïque normal est un réactif très sensible du cuivre. Il donne un précipité

gris bleu dont la solubilité est de $\frac{1}{100000}$ à 18° et qui permet de décélér avec certitude 0 milligr. 004 de cuivre. La réaction doit se faire en liqueur neutre ou acétique. Hg et Zn sont les seuls métaux communs qui, dans les mêmes conditions, précipitent également par cet acide. Dans le cas du mercure, ajouter un peu de NaCl pour empêcher sa précipitation. Pour Zn il faut, pour empêcher la précipitation de ce métal, que l'acidité de la solution soit telle que la concentration des ions H dépasse $10^{5,5}$; pour obtenir ce résultat on ajoute à la solution acide déjà additionnée d'acide aminocaproïque du paranitrophénol puis de l'acétate de soude jusqu'à coloration jaune. Les auteurs donnent également la marche à suivre pour la recherche de traces de Cu en présence de grandes quantités d'autres métaux : d'une manière générale on précipite par HCl les métaux du groupe de l'argent, on précipite ensuite par KOH, redissout le précipité dans HCl, ajoute NH^3 , chasse excès d' NH^3 par KOH, acidule par HCl et fait la réaction.

Acide diamino 1-2 anthraquinone sulfonique 3. — Cet acide, d'après Uhlenhuth (1910) fournit en solution alcaline une coloration bleu intense avec les sels de cuivre.

Cupferon. — Le cupferon est le sel ammoniacal de la nitrosophényl hydroxylamine. Il a été préconisé par Bandsh pour le dosage du cuivre ou du fer et pour la séparation d'autres métaux.

Les solutions cupriques, de préférence peu acides ou acidu-

lée avec un acide faible (tel que acide acétique) donnent un précipité de sel de cuivre $\text{Cu}(\text{C}^6\text{H}^5\text{N}^2\text{O}^2)^2$ gris verdâtre, insoluble dans l'eau. Pour l'obtenir à l'état cristallisé, le meilleur procédé consiste à le dissoudre dans l'ammoniaque et à laisser se dissocier à l'air la liqueur céleste obtenue. Il se dépose alors en petits cristaux gris.

Sulfate des Sesquioxyde de titane. — (E. Knecht 1908). Une solution très étendue de SO^4Cu additionnée d'une solution de $(\text{SO}^4)^3\text{Ti}^2$ donne au bout de quelques minutes un fort reflet cuivré par réflexion, tandis qu'elle paraît bleue par transmission. Elle tient alors en suspension du cuivre métallique tellement divisé qu'il passe à travers les filtres au moins pour la plus grande partie. Pour l'auteur la réaction serait sensible au $\frac{1}{100000}$. Avec des solutions plus concentrées, la précipitation est immédiate. La liqueur devient opaque et prend l'aspect du cuivre massif.

Hématoxyline. — (Rebello 1919) Une solution fraîche d'hématoxyline donne avec une solution diluée d'un sel de cuivre une coloration d'un bleu intense, même aux dilutions où l'ammoniaque ne donne plus de coloration. Il se forme une laque bleue qui se rassemble au fond du tube. Il est bon d'ajouter le réactif goutte à goutte jusqu'à ce que l'intensité de la coloration n'augmente plus.

Résorcine. — Lavoye (1921) a utilisé la résorcine en analyse minérale qualitative. Une solution diluée (1cc.) est additionnée de 1 centimètre cube de solution à 10 % de résorcine et de 2 centimètres cubes ammoniaque à 10 %, chauffer un instant. La coloration amorcée atteint son maximum quelques heures après repos. Avec les sels de cuivre la teinte est bleu intense. Avec le zinc, cadmium, manganèse etc., on a également une réaction et production de teintes diverses.

Dinitrorésorcine. — (Nichols et Cooper 1925). La dinitroré-

sorcine en solution aqueuse donne avec les sels de cuivre une précipitation brun foncé. En solution ce réactif décélèrerait d'après l'auteur 0 milligr. 004 de cuivre dans 1 centimètre cube de solution. Ce réactif donne un précipité vert avec les sels de fer et rouge orangé avec les sels de Cobalt.

Sulfocyanogène et pyridine. — G. Spacer (1922) indique pour le cuivre une nouvelle réaction très sensible qui repose sur la formation, dans une solution neutre de cuivre traitée par quelques gouttes de pyridine puis quelques gouttes d'une solution de sulfocyanure d'ammonium, d'un précipité vert de $(\text{SCN})^2$ (Cu Py^2) très peu soluble dans l'eau. Ce précipité est encore visible dans une solution contenant 1 Cu dans 200.000 parties d'eau et même dans 300.000. On augmente encore la sensibilité de la réaction en dissolvant le précipité dans un peu de chloroforme qui se colore en vert. On pourrait ainsi déceler le cuivre dans 10 centimètres cubes d'une solution contenant 0 gr. 001 de cuivre par litre. Le corps formé est stable vis-à-vis de l'eau chaude ou il cristallise en aiguilles vertes solubles dans la pyridine et dans le chloroforme, il est détruit par les acides.

Sulfocyanogène et tolidine. — Le même auteur a montré (1925) que si à une solution très diluée d'un sel de cuivre quelconque on ajoute quelques gouttes d'une solution de sulfocyanure alcalin puis 11 gouttes au plus d'une solution alcoolique récemment préparée de tolidine à 2 % il se forme aussitôt après agitation un précipité abondant, bleu, floconneux très caractéristique, semblable comme couleur au bleu de Berlin et présentant la composition.



Cette réaction serait caractéristique de l'ion cuivre et très sensible. En l'absence d'ions ferriques on pourrait déceler le cuivre à la dilution de 1 p. 500.000 soit 0 milligr. 02 dans 10 centimètres cubes de solution.

Iodure de potassium et benzidine. — Le même auteur 1925 a préconisé encore la réaction suivante qui serait aussi sensible que la précédente. Une solution aqueuse très diluée, neutre, d'un sel de cuivre, additionnée de 2 centimètres cubes de solution d'iodure de potassium puis de III gouttes d'une solution alcoolique à 1 % récemment préparée de benzidine donne aussitôt après agitation, un précipité abondant bleu foncé floconneux ayant comme composition.

Cu (benzidine) (I²)

Benzoïne-oxime ou Cupron Teigl (1925) a proposé la benzoïne-oxime $C^6H^5 - CHOH - C = \begin{smallmatrix} NOH \\ C^6H^5 \end{smallmatrix}$ que l'on emploie en solution alcoolique ou ammoniacale et qui fournit avec les sels de cuivre en présence d'ammoniaque et de tartrate un précipité vert insoluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'ammoniaque diluée, l'acide acétique, un peu soluble dans l'ammoniaque très concentrée et très soluble dans les acides minéraux. Pour le dosage l'auteur propose d'effectuer la précipitation de la solution faiblement ammoniacale par la solution alcoolique du réactif à l'ébullition. On filtre, lave sur gouch à l'eau ammoniacale puis à l'eau chaude, sèche à 110°, lave de nouveau à l'alcool chaud pour enlever le reste d'oxime, sèche à nouveau à 115°, pèse. La réaction serait spécifique du cuivre; elle a lieu en tube à essai à la dilution de 1 p. 33.000.

Arsénite de soude. — A. N Currie 1924, prépare un réactif en ajoutant 0 cc. 1 de chlorure d'arsenic anhydre à 10 centimètres cubes NaOH à 10 %. Il s'est formé $AsO^3 Na^3$. Ce réactif donnerait jusqu'à la dilution de 1 p. $SO^4 Cu$ pour 135.000 parties d'eau une coloration vert de Sheele $AsO^4 CuH$ se prêtant à une détermination colorimétrique.

Azotite de K et Acétate de Plomb. — Frémy, Schroorl. Par évaporation d'une solution cuivrique avec un peu d'acétate de plomb et addition d'une solution acétique d'acétate

d'ammoniaque et de nitrite de K, il se forme des cristaux (cubes) de nitrite triple de Cu, Pb et K, de teinte très foncée et à contours très accentués. (Ce serait là une des meilleures réactions microchimiques du Cu). On peut remplacer dans ce sel triple le plomb par le baryum ou le strontium, mais alors le précipité est très finement cristallin.

L'addition de sulfate ou d'azote de thallium accroît beaucoup la sensibilité de la réaction en donnant un précipité d'azotate triple de Cu. Pb. thallium.

L'azotite mercurieux est précipité dans les mêmes circonstances que les sels cuivriques en fournissant des granules cristallins blancs très tenus.

Ammoniaque et Iodure. — Pozzi Escot (1900), en additionnant un sel cuivrique d'ammoniaque en léger excès puis ajoutant un iodure, a obtenu une formation de cristaux présentant au microscope des caractères assez nets pour que la réaction constitue un moyen de recherche du cuivre par voie microchimique.

*
* *

Quelles sont parmi toutes ces réactions celles qui doivent être retenues pour l'isolement et la caractérisation du cuivre ?

On peut tout d'abord faire cette remarque que les auteurs sont loin d'être d'accord sur les limites de sensibilité de chaque réactif. Pour le ferrocyanure par exemple cette limite

est de $\frac{1}{12.000}$ (Sabatier) ; moins de $\frac{1}{100.000}$ (Cazeneuve) ;

$\frac{1}{100.000}$ (Imbert et Pilgrain) ; $\frac{1}{200.000}$ (Kling et Lassieur) ;

$\frac{1}{500.000}$ (Thomas et Carpentier). Pour la formaldoxime $\frac{1}{2.000.000}$

(Kling et Lassieur) ; $\frac{1}{3.330.000}$ (Thomas et Carpentier). Pour

l'ammoniaque $\frac{1}{40.000}$ (Kling et Lassieur) ; $\frac{1}{10.000}$ (Imbert et Pilgrain).

J'ai étudié la plupart des réactions données précédemment et cherché les quantités absolues et les quantités pour cent de cuivre pouvant être retrouvées par leur emploi. Je ne retiendrai du reste que sept réactifs plus particulièrement intéressants : l'ammoniaque, le ferrocyanure de potassium, le réactif bromhydrique, le réactif de Delépine, l'hydrogène sulfuré, la formaldoxine, le ferrocyanure de K et sulfate de zinc (Maquenne).

La coloration bleue donnée par l'ammoniaque n'est plus perceptible au delà du $\frac{1}{100.000}$, mais cette belle réaction se prête facilement à un dosage colorimétrique et permet de retrouver le $\frac{1}{50}$ de milligramme en opérant sur 1 ou 2 centimètres cubes.

Le réactif bromhydrique de Denigès et de Sabatier possède le même degré de sensibilité.

Avec le ferrocyanure de potassium on obtient encore la coloration rougeâtre avec un centimètre cube de solution de cuivre au $1/200.000$ c'est-à-dire que l'on décèle aussi le $\frac{1}{200}$ de milligramme.

L'hydrogène sulfuré, réactif précieux, donne un très léger dépôt de sulfure dans la solution au $\frac{1}{100.000}$. En opérant dans de très petits tubes avec 2 centimètres cubes ou même 1 centimètre cube de cette solution, laissant les tubes bouchés et au repos pendant plusieurs jours, il est possible de rassembler par centrifugation le sulfure formé et de déceler ainsi le $1/50^e$ ou le $1/100^e$ de milligramme.

Le réactif thiosulfocarbamique de Delépine, extrêmement sensible, donne une coloration encore perceptible au dix millionième.

La formaldoxine donne encore la coloration violette sur une solution au $\frac{1}{2.000.000}$. En utilisant 2 centimètres cubes de cette solution on peut déceler le millième de milligramme ; mais la coloration donnée par ce réactif est assez fugace et ne se prête pas à des déterminations colorimétriques.

Connaissant bien les réactions qualitatives du cuivre j'ai étudié la séparation du cuivre d'un mélange minéral et son dosage. Dans ce but j'ai purifié par cristallisations successives dans de l'eau redistillée exempte de cuivre les sels minéraux suivants : chlorure de sodium, phosphate de potasse, sulfate de fer, sulfate de manganèse, sulfate de zinc, chlorure de calcium. La solution de chaque sel, ne donnant aucune réaction du cuivre avec les réactifs les plus sensibles, j'ai constitué deux mélanges contenant chacun :

Chlorure de sodium.	2 gr.
Phosphate de potasse	2 —
Sulfate de fer.	0 — 50
— de manganèse	0 — 05
— de zinc	0 — 05
Chlorure de calcium.	0 — 40

Au mélange 1 on a ajouté 1 milligramme de cuivre pur électrolytique sous forme de sulfate.

Au mélange 2 on a ajouté $\frac{1}{10^6}$ de milligramme.

Chaque mélange a été dissous dans 10 centimètres cubes d'eau redistillée et les solutions, acidulées par 11 gouttes HCl pur exempt de cuivre, mises dans des tubes à centrifugation. On a fait passer pendant une heure dans chaque tube un courant d'hydrogène sulfuré, bouché et abandonné pendant trois jours. Le sulfure formé a été centrifugé, lavé avec de l'eau pure (chargée d'hydrogène sulfuré et acidifiée) puis dissous dans une petite quantité d'acide nitrique étendu. La

solution du nitrate formé a été évaporée à sec. Pour le premier mélange le cuivre a été dosé par électrolyse dans les conditions qui seront décrites plus loin. Pour le deuxième mélange le dosage a été fait colorimétriquement avec le ferrocyanure de potassium :

On a obtenu les résultats ci-dessous :

	Cuivre ajouté.	Cuivre retrouvé	Erreur %
Mélange n° 1. . . .	1 mgr.	0 mgr. 98.	2 %
Mélange n° 2. . . .	0 mgr. 1	0 mgr. 095.	5 %

Ces résultats, vérifiés par plusieurs dosages ayant donné sensiblement les mêmes chiffres, sont satisfaisants. Je me suis arrêté au procédé suivant pour les substances végétales.

§ 2

MÉTHODE DE RECHERCHE ET DE DOSAGE UTILISÉE POUR LES SUBSTANCES VÉGÉTALES

Les opérations peuvent être divisées en 4 séries :

1° Opérations préliminaires ;

2° Destruction de la matière organique ;

3° Séparation du cuivre du mélange minéral.

4° Dosage sous forme métallique par électrolyse et par colorimétrie.

1° **Opérations préliminaires.** — a) *Préparation des réactifs.*

— Comme je l'ai fait remarquer plus haut il est de toute nécessité d'employer des réactifs rigoureusement purs. L'eau distillée des laboratoires contient toujours des traces de cuivre et souvent même des doses relativement fortes. Je me suis toujours servi d'eau redistillée dans un appareil complètement en verre et vérifiée avant l'emploi. J'ai préparé

également l'acide chlorhydrique en distillant une dissolution déjà purifiée et recevant le gaz dans des flacons de Wolff, entièrement en verre et contenant de l'eau redistillée. J'ai opéré de même pour l'ammoniaque. L'acide azotique a été obtenu en distillant 2 fois sur du nitrate de soude de l'acide chimiquement pur. J'ai purifié également l'acide sulfurique.

b) *Appareils.* — Pour toutes mes recherches je n'ai utilisé que des appareils sans cuivre. Four à moufle chauffé au charbon de bois ou avec brûleurs aluminium, becs Bunsen en aluminium, bain-marie en fonte avec rondelles en porcelaine ou en aluminium.

c) *Lavage des substances.* — La matière à analyser doit avant tout être débarrassée des impuretés qui peuvent y adhérer mécaniquement (parcelles de terre, etc). Pour cela on la lave avec soin à l'eau redistillée et à plusieurs reprises.

2° *Destruction de la matière organique.* — J'ai laissé de côté la destruction sulfurique et la combustion dans la bombe calorimétrique de Berthelot, méthodes excellentes mais pratiquement inapplicables lorsqu'il s'agit de traiter de grandes quantités de substances. J'ai donc eu recours à l'incinération; c'est une opération qui demande certaines précautions non observées par beaucoup d'auteurs. Pour éliminer toute cause d'introduction du cuivre par les brûleurs, je me suis d'un four à moufle chauffé au charbon de bois et plus tard d'un four avec brûleurs en aluminium. La matière sèche est étalée en couche mince dans des capsules plates en porcelaine. On chauffe très peu au début, puis on élève peu à peu la température en se tenant au-dessous du rouge sombre. En opérant ainsi on évite la volatilisation des chlorures et les pertes de cuivre, mais par contre on obtient, suivant les végétaux des cendres grises ou noires retenant encore plus ou moins de charbon. Dans la majorité des essais j'ai déterminé sur une petite quantité incinérée complètement en deux temps la teneur exacte en cendres du végétal.

3° Séparation du cuivre. — Du mélange complexe de sels minéraux constituant la cendre il s'agit de séparer le cuivre s'il existe. La méthode de choix est la séparation sous forme de sulfure au moyen de l'hydrogène sulfuré. Les cendres pesées sont introduites dans une capsule de porcelaine soigneusement lavée aux acides et à l'eau redistillée. Pour éliminer la silice on verse peu à peu de l'acide chlorhydrique étendu de son volume d'eau, on évapore à siccité au bain-marie puis on l'éteve à 120°. On traite à nouveau par l'acide chlorhydrique pur et on évapore à sec dans les mêmes conditions. Le résidu est repris par de l'eau redistillée chaude additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, puis on décante sur un filtre sans plis. (Je me suis servi de filtres Schleicher lavés à l'eau acidulée puis à l'eau redistillée bouillante. (Dans ces conditions aucun filtre ne m'a donné les réactions du cuivre). On répète plusieurs fois cette opération et on entraîne enfin le résidu sur le filtre puis on lave encore à plusieurs reprises à l'eau redistillée chaude. Le résidu constitué par les corps insolubles dans l'eau acidulée et le charbon non détruit retient encore du cuivre, comme je l'ai constaté. On fait alors sécher à 100° puis on incinère le filtre et son contenu. Après refroidissement le résidu obtenu est repris par de l'eau redistillée chaude additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dans les mêmes conditions que précédemment, en ayant soin toutefois de filtrer les liqueurs sur un très petit filtre. On obtient encore un résidu qui est lavé soigneusement à l'eau distillée chaude. Mais le filtre peut encore retenir du cuivre et dans certains cas malgré la seconde incinération il reste encore des traces de charbon. On doit faire une troisième incinération et le résidu est traité par l'eau chlorhydrique chaude à plusieurs reprises, en séparant à chaque fois la solution par décantation. Toutes les liqueurs obtenues sont réunies dans une fiole conique ; on concentre au bain-marie, neutralise une partie de l'acidité

par l'ammoniaque et dans le liquide chaud on fait passer un excès de gaz sulfhydrique. Quelquefois on observe un précipité ou un louche immédiat, mais le plus souvent la liqueur reste claire. De toutes façons, le flacon est bouché et abandonné deux ou trois jours. On observe alors un léger précipité contenant en même temps que du soufre le sulfure de cuivre s'il existe. On opère alors la filtration. Celle-ci doit être rapide pour éviter toute transformation du sulfure en sulfate. On emploie pour cela un entonnoir à tige capillaire de Joulie sur lequel on a adapté un petit filtre lavé avant l'opération et relavé au moment de l'emploi à l'eau chlorhydrique chargée d'hydrogène sulfuré, on lave à plusieurs reprises la fiole avec la même eau acidulée et saturée d'hydrogène sulfuré qui sert également pour les lavages du filtre. Celui-ci doit rester couvert d'un verre de montre entre les filtrations. Le filtre est alors séché à l'étuve, puis incinéré dans une petite capsule de platine ou de quartz. Le résidu constitué par de l'oxyde de cuivre et quelques impuretés est repris plusieurs fois par 5 centimètres cubes d'acide azotique dilué. Les solutions sont chaque fois décantées, réunies et mises à évaporer au bain-marie à siccité dans une petite capsule de platine tarée. (Dans un certain nombre de dosages j'ai remplacé la filtration du sulfure par la centrifugation et lavage et dissolution nitrique dans le tube même.) Après l'évaporation à sec on aperçoit déjà nettement la coloration vert bleu des traces de nitrate de cuivre. Celui-ci est dissous dans 10 centimètres cubes d'acide azotique à 4 % et la solution obtenue est prête pour le dosage.

4^e Dosage. — Comme je l'ai indiqué plus haut j'ai adopté la précipitation du cuivre par électrolyse pour le séparer des petites quantités de métaux insolubilisés avec lui par l'hydrogène sulfuré. La méthode par électrolyse est excellente et donne des résultats très exacts. J'utilise soit une pile soit un accumulateur avec une tension aux électrodes

de 2 volts à 2 volts, 5 et une intensité de 0, 5 ampère pour une électrode de 10 centimètres de surface. L'électrode négative est constituée par la capsule de platine dans laquelle plonge l'électrode positive formée elle-même par une demi-sphère en platine reliée au support par une tige en platine. Ainsi l'épaisseur de la couche liquide traversée par le courant est constante et la forme hémisphérique convexe de l'anode facilite le départ des gaz et régularise aussi l'action du courant.

Je me suis assuré par des essais préliminaires que la durée de l'électrolyse pour ce genre d'essais ne dépassait pas huit heures. Le dépôt de cuivre qui doit être rouge rosé et très adhérent est lavé à l'eau redistillée sans interrompre le courant. On retire alors la capsule et après un nouveau lavage à l'eau puis à l'alcool et à l'éther on la porte à l'étuve à 100° pendant quinze minutes et on pèse sur une balance sensible au 1/10° de milligramme.

J'ai contrôlé cette pesée directe en transformant le cuivre déposé en oxyde; pour cela on dissout le métal avec quelques gouttes d'acide azotique et après évaporation de l'acide on calcine légèrement. Le poids du bioxyde CuO multiplié par le facteur 0,7985 donne le cuivre correspondant. Les deux résultats ayant été concordants pour mes premiers essais je m'en suis tenu dans la suite à la pesée du cuivre métal. Lorsque la balance indique un poids voisin de un milligramme j'opère le dosage colorimétrique. Le dépôt est alors dissous dans quelques centimètres cubes d'acide azotique dilué, on évapore. Le résidu est repris par l'eau et la solution additionnée d'ammoniaque, amenée à 15 centimètres cubes est comparée au colorimètre avec une dissolution ammoniacale renfermant une quantité connue de cuivre.

Enfin la matière à analyser pourrait être totalement dépourvue de cuivre ou n'en renfermer que des traces ne

laissant aucun dépôt net après l'électrolyse. Dans ce cas on ajoute dans la capsule 2 centimètres cubes d'acide azotique dilué que l'on fait couler sur toute la paroi. On évapore, reprend par 2 centimètres cubes d'eau et la solution est versée dans un tube de petites dimensions. On ajoute une ou deux gouttes de solution de ferrocyanure de potassium, une légère coloration brune indique la présence de cuivre et permet d'en évaluer la teneur en comparant avec des solutions témoins.

Valeur de la méthode. — Cette méthode de recherche et de dosage du cuivre est longue, délicate et il est nécessaire d'apporter beaucoup de soin et d'attention aux diverses manipulations. J'ai tenu à en vérifier l'exactitude par un certain nombre d'essais :

1° Une certaine quantité de sucre (10 grammes) additionné de deux milligrammes de cuivre a été incinérée en suivant les recommandations données. Le dosage a permis de retrouver le chiffre théorique ;

2° Sur une même plante (champignon girolle) 2 dosages ont été faits, l'un après incinération, l'autre après destruction sulfurique. Les deux dosages ont donné le même chiffre.

3° Une même cendre végétale (marronnier) ayant donné deux chiffres concordant sensiblement à 2 dosages, on a préparé de nouveau des mélanges de cette cendre et de cuivre en quantité connue. Les dosages ont donné les résultats suivants :

5 gr. cendres de marronnier (0 gr. 0011) + 0,0195 Cu ajouté	
Cu total existant.	0,0206
Cu trouvé	0,0206
5 gr. cendres de marronnier + 0,0082 Cu ajouté	
Cu total.	0,0093
Cu trouvé	0,0092

§ 3.

MÉTHODE DE RECHERCHE UTILISÉE PAR LES TISSUS ANIMAUX

La technique précédemment indiquée pour le dosage du cuivre dans les substances végétales ne pouvait être appliquée aux tissus animaux. Pour ceux-ci il n'est pas possible d'opérer sur de grandes quantités de matière — du moins pour certains tissus — et l'incinération est à rejeter comme méthode de minéralisation, bien que certains auteurs l'indiquent comme procédé de choix dans la recherche du cuivre. Alors qu'avec les substances végétales, faciles à brûler en observant certaines précautions, on arrive à une minéralisation sans perte de cuivre, l'incinération des tissus animaux, pauvres en sels alcalins, est au contraire très longue et donne une grande quantité de charbon très difficile à brûler, même après lavages.

Dans des essais préliminaires j'ai cependant expérimenté la méthode recommandée en 1917 par A. Gautier et Claussmann et qui utilise la chaux pour faciliter la combustion. Cette méthode présente certains inconvénients dont l'obligation de la pulvérisation du produit sec ; elle laisse assez souvent des particules de charbon non brûlé et n'a pas d'avantages marqués.

J'ai donc étudié un procédé de destruction par voie humide. Fontès et Thivolle avaient préconisé en 1923 pour le dosage du fer dans les tissus une nouvelle méthode de minéralisation totale combinant celles de Neumann et de Kohn Abrest (utilisation de l'acide nitrique et de la magnésie avec quelques centimètres cubes d'eau oxygénée). A l'expérience, cette méthode qui semblait avantageuse par la suppression de l'acide sulfurique ne m'a pas semblé rapide ; en outre elle

donne une liqueur finale contenant une assez forte proportion d'un sel de magnésie, très gênant pour les opérations à suivre.

Après un certain nombre d'essais, j'ai adopté la destruction par les acides sulfurique et nitrique sans adjuvant et en suivant la technique ci-dessous :

Le tissu (20 à 50 grammes) est desséché et introduit dans un matras pyrex de 250 centimètres cubes avec 20 à 30 centimètres cubes d'acide nitrique. Après contact de quelques heures on ajoute 3 à 5 centimètres cubes seulement d'acide sulfurique. Le matras est porté sur un support et très incliné on y introduit un tube de verre dont l'extrémité effilée arrive au-dessus du niveau du liquide. Ce tube, courbé deux fois après sa sortie du matras est fixé à un support sous une ampoule à décantation contenant de l'acide nitrique. On chauffe à feu nu avec une très petite flamme, des vapeurs nitreuses se dégagent et lorsqu'il ne reste que quelques centimètres cubes d'un liquide qui brunit on laisse arriver goutte à goutte l'acide nitrique en réduisant au besoin la petite flamme. Au bout d'un certain temps, variable avec le tissu (2 à 4 heures) la matière organique est entièrement oxydée, le liquide est devenu incolore ou très légèrement teinté en jaune. Pour arriver à ce résultat la quantité d'acide azotique utilisée ne dépasse pas 75 à 100 centimètres cubes. Le contenu du matras est additionné de quelques centimètres cubes d'eau redistillée et transvasé dans une capsule en quartz que l'on porte sur un bain de sable constitué par une capsule de porcelaine et du sable fin lavé. On termine l'élimination de l'acide sulfurique en chauffant légèrement à feu nu.

Le résidu, constitué par les matières minérales est repris par 4 à 8 centimètres cubes de SO^4H^2 à 5 %. On porte à l'ébullition vingt minutes en remplaçant peu à peu l'eau évaporée. Après refroidissement on centrifuge pour séparer

le sulfate de chaux qui est lavé avec 1 à 2 centimètres cubes du même acide dilué et centrifugé de nouveau. Les liqueurs sont réunies et le cuivre est séparé par électrolyse. L'appareil à électrolyse est constitué par un tube à entonnoir de 1 cm. 1/2 de diamètre et terminé par un robinet à la partie inférieure.

Comme cathode, une lame de platine de 2 millimètres de largeur et 10 centimètres en spirale autour de l'anode également lame de platine. L'électrolyse est terminée en quinze heures sous 2 volts et 5 à 6 milliampères et le dépôt, constitué exclusivement par le cuivre est lavé sans arrêt du courant.

Le dosage est terminé en suivant la technique de Maquenne et Demoussy : dissolution du cuivre déposé par l'acide nitrique, évaporation du nitrate de cuivre. Transformation en oxyde, dissolution par 111 gouttes HCl, addition de 2 centimètres cubes eau redistillée.

La solution est placée dans un tube de petit calibre, on ajoute 11 gouttes de solution de sulfate de zinc à 1, 10 % et après agitation 1 goutte de ferrocyanure de K à 10 %, agiter alors 1 minute. Laisser au repos 1/2 heure et centrifuger pour rassembler le précipité dont la coloration est comparée avec celles de précipités obtenus dans les mêmes conditions et contenant des quantités connues de cuivre. On peut constituer par exemple une série de 20 tubes de 1/200° à 20/200° de milligramme. Entre le 1/200° et le 1/100° de milligramme, 10 tubes ayant entre eux une différence de 1/2000° de milligramme, etc.

La valeur de la méthode utilisée a été vérifiée en effectuant plusieurs dosages 1° sur un tissu 2° sur ce même tissu auquel on avait ajouté des quantités différentes de cuivre. Les résultats ont été très satisfaisants

CHAPITRE III

APPLICATION AUX VÉGÉTAUX. CHIFFRES TROUVÉS

Je donne dans les tableaux ci-après les résultats obtenus sur un certain nombre de substances végétales (aliments en particulier).

Dans une première colonne se trouvent les proportions de matière sèche pour cent grammes. Ensuite les quantités de cendres calculées pour cent grammes de matière fraîche. J'ai déterminé pour la plupart des essais cette proportion exacte en incinérant complètement, en deux temps, une petite quantité des cendres. Ce chiffre est en effet intéressant à connaître pour évaluer la quantité de cuivre par rapport au résidu minéral exact de la plante.

Enfin j'indique respectivement dans les 4 dernières colonnes le poids des cendres analysées et la proportion de cuivre rapportée à 100 grammes de cendres, à 1 kilogramme de matière sèche et à 1 kilogramme de matière fraîche.

Les produits analysés provenaient du marché parisien et pour quelques-uns des environs de Nantes. Pour certaines substances comme les graines qui ne renferment plus que leur humidité hygrométrique naturelle et sont pratiquement considérées comme sèches, on n'a pas dosé l'eau ; les chiffres se rapportent alors à 1 kilogramme de matière telle qu'elle est livrée à la consommation.

Résultats obtenus.

SUBSTANCES	Matière sèche %	Cendres % gr. de matière fraîche	Poids de cendres analysées	CUIVRE EN MILLIGRAMMES		
				% gr. de cendres	Par kgr. de mat. sèche	Par kgr. de mat. fraîche
<i>Végétaux frais.</i>		<i>Gr.</i>	<i>Gr.</i>			
Oseille (feuilles) .	8,7	1,17	5,85	20,5	27,5	2,4
Épinards (feuilles) .	9,8	2,02	10,10	8,9	18,3	1,8
Laitue (feuilles) .	5,55	1,11	5,55	18,0	36,3	2,0
Carottes (racines) .	12,5	1,21	6,05	18,1	17,6	2,2
Navets (racines) .	10,1	0,98	4,9	30,6	29,7	3
Radis (racines) .	7,2	1,15	5,75	33	52,7	3,8
Salsifis (racines) .	14,1	0,83	8,30	37,3	22,6	3,2
Poireau (part. verte)	11	0,92	9,20	27,1	22,7	2,5
Poireau (racine) .	9,2	1	2	50	54,3	5
Cresson (feuilles et tiges)	8,2	1,42	14,2	10,5	18,2	1,5
Céleri	9,1	1,28	12,80	15,6	21,9	2
Oignons (bulbe) .	12,5	0,75	7,50	38,6	23,2	2,9
Betterave	13	1,20	12	26,6	24,6	3,2
Pomme de terre (tubercule)	24,5	1,20	12	15	7,7	1,9
Concombre (fruit) .	4,6	0,54	2,7	42,9	50	2,3
Cornichon (fruit) .	5,3	1,25	6,25	22,4	52,8	2,8
Haricots verts . .	11,15	0,83	8,3	21,6	16,1	1,8
Potiron (fruit) . . .	10,05	0,86	8,6	12,9	10,9	1,1
Tomate (fruit) .	6,2	0,59	5,9	33,8	32,2	2
Chou-fleur	9,0	1,15	11,50	17,3	22,2	2
Chou-pomme . . .	9,56	1,18	11,80	15,2	18,8	1,8
Asperges	7	0,72	7,20	16,6	17,1	1,2

Résultats obtenus (Suite).

SUBSTANCES	Matière sèche %	Cendres % gr. de matière fraîche	Poids de cendres analysées	CUivre EN MILLIGRAMMES		
				% gr. de cendres	Par kg. de mat. sèche	Par kg. de mat. fraîche
<i>Fruits.</i>		<i>Gr.</i>	<i>Gr.</i>			
Poires ,	17	0,56	5,60	39,2	12,9	2,2
Pommes	16,1	0,52	5,20	23	7,4	1,2
Cerises (sans noyau)	10,2	0,62	3,10	25,8	15,6	1,6
Raisins	12,1	0,54	2,70	22,2	9,9	1,2
Oranges	14,1	0,61	3,05	50	21,9	3,1
Olives	33,4	1,56	7,80	17,9	8,3	2,8
Bananes	25,1	0,94	4,70	23,4	8,7	2,2
Dattes	78,1	1,77	8,85	13,5	3	2,4
Châtaignes. . . .	62,2	3,12	15,60	10,2	5,1	3,2
Noix	—	1,78	8,90	62,9	—	11,2
Noisettes	—	2,67	13,35	44,9	—	12
Amandes douces . .	—	2,2	11	63,6	—	14
Amandes amères . .	—	2,36	11,70	55	—	13
<i>Légumineuses sèches</i>						
Lentilles (graines).	—	2,68	6,5	24,6	—	6,6
Haricots (graines).	—	3,92	11,0	25,5	—	10
Pois (graines). . .	—	4,29	9,45	16,7	—	7,2
Soja (graines) . . .	—	5,20	10,40	17,3	—	9
<i>Céréales.</i>						
Froment (graines).	—	4	10	18	—	7,2
Seigle (graines). .	—	3,89	10,90	19,2	—	7,5
Orge (graines) . . .	—	4,45	8,90	14,6	—	6,5
Avoine (graines) . .	—	7,71	13,50	22,1	—	17,1

Résultats obtenus (Suite).

SUBSTANCES	Matière sèche %	Cendres % de matière fraîche	Poids de cendres analysées	CUIVRE EN MILLIGRAMMES		
				% de cendres	Par kg. de mat. sèche	Par kg. de mat. fraîche
		<i>Gr.</i>	<i>Gr.</i>			
Maïs (graines) . . .	—	5,73	11,46	11,8	—	6,8
Riz décortiqué . . .	—	1,30	6,50	49,2	—	6,4
<i>Graines diverses.</i>						
Cresson.	—	8,66	10	13	—	11,3
Radis	—	6,83	10	8,7	—	6
<i>Champignons.</i>						
Champignon decou- che	10,75	1,06	5,30	20,7	20,4	2,2
Champignon gi- rolle	8,00	0,82	4,10	34,1	35	2,8
<i>Divers.</i>						
Bois de Verbena, .		6,10	6,10	14,7	—	9
Juniperus (rameaux)		6,2	7,50	11,9	—	7,4
Absinthe (sommités)		5,5	10	18,1	—	10
Gentiane (racine) .		4,08	9,6	11,2	—	4,6
<i>Aliments d'origine animale.</i>						
Lait de vache . 1						0,6
Lait de vache . 2						0,4
Lait de vache . 3						0,45
Viande de bœuf (muscle).						2,1
Viande de veau (muscle)						1,4
Œuf de poule (jaune)						1,8
— (blanc)						0

Ces tableaux montrent que dans les différentes substances analysées le cuivre a été trouvé à des doses variant de 1 milligr. 1 à 17 milligr. 5 pour 1000 grammes de matière fraîche, de 7 milligr. 7 à 54,3 pour 1000 de matière sèche et de 8 milligr. 7 à 63 milligr. 6 pour 100 de cendres. Les graines de légumineuses, les céréales, les fruits et surtout les fruits oléagineux ont les teneurs les plus élevées.

Ces résultats démontrent donc que le cuivre est un élément constant des tissus végétaux et nous expliqueront sa présence dans les organisateurs animaux.

RÉPARTITION DU CUIVRE DANS LE GRAIN DE BLÉ ET DANS LES PRODUITS DE LA MOUTURE.

Quelques auteurs, parmi ceux qui ont recherché le cuivre, ont plus particulièrement étudié le blé, la farine et le pain. Comme on l'a vu, Sarzeau en 1830 dit avoir trouvé 7 milligrammes par kilogramme de blé et 0 milligr. 6 seulement dans la farine. Cet auteur pense que cette farine ne doit son cuivre qu'à la quantité de son retenu et il trouve en effet plus de cuivre dans le son que dans le même poids de froment.

En 1858 Donny recherche le cuivre dans différentes farines et donne les chiffres : (en milligr. par kilogr.) : fleur de farine 1,65 ; farine 2^e, 2,08 ; farine 3^e, 1,8 ; recoupettes, 2,4.

Gallipe en 1883 trouve 8 milligr. 4 dans la farine et 14 milligrammes dans le son.

Par contre, Monier en 1910 déclare que le cuivre n'existe qu'exceptionnellement dans le froment.

Mc. Harghe a publié récemment les résultats de ses dosages sur le son, la farine et le germe (pour le manganèse, le zinc et cuivre). Les chiffres donnés par cet auteur pour le cuivre sont en milligrammes pour cent grammes : son 1,6 ; germes 4,6 ; farines-traces.

Il était donc intéressant de doser le cuivre dans un échantillon de blé et dans les différentes parties de ce même grain séparées par la mouture, ainsi que dans le germe séparé (1).

On a étudié :

Le grain de blé total.

Son, germe.

La farine extraite à	74,31	% du grain
La farine troisième représentant.	1,28	—
Les remoulages.	3,49	—
Les bâtards	4,85	—
Les recoupettes.	3,24	—
Le gros son	10,37	—
	<u>97,54</u>	

Les 2 gr. 46 manquant (100 — 97,54) représentent les pertes par l'eau évaporée et des déchets (0,71 %). La farine à 74 % est constituée par l'albumen et par de très faibles quantités des parties semi-périphériques (germe et assise protéique). Elle ne renferme pratiquement pas d'éléments provenant des téguments et du péricarpe,

Cette farine renfermait 0 milligr. 227 de cuivre pour 100 grammes de matière sèche.

Dans la farine troisième, les remoulages, les bâtards, les recoupettes et les sons se trouvent en abondance, les parties semi-périphériques et périphériques du grain. Par l'opération de la mouture le germe se répartit surtout dans la farine 3°, les remoulages et les bâtards.

On a trouvé dans ces différents produits une quantité de cuivre très supérieure à celle existant dans la farine à 74 % :

1. J'ai fait ces recherches en collaboration avec M. Javillier qui a publié récemment avec M. S. Imas deux notes sur le manganèse et le zinc dans le grain de blé et dans les produits de la mouture. Le cuivre a été dosé dans les mêmes échantillons que ceux ayant servi pour ces 2 éléments. (Voir *Bull. de l'Académie d'Agriculture*, séance du 19 janvier (1927.)

Cuivre en milligrammes
pour 100 gr.
de matière sèche.

Dans la farine 3°.	1 mgr. 33
— les remoulages	2 — 86
— les bâtards.	1 — 77
— les recoupettes	1 — 29
— le gros son.	1 — 99

Le germe est extrêmement riche en cuivre (5 mgr. 39 pour 100 grammes de matière sèche). Il renferme 23,7 fois plus de cuivre que la farine à 74 %. D'autre part, ce germe qui représente 1,43 % du grain de blé contient 11,3 pour cent du cuivre total du grain.

Le grain de blé entier renferme 0 milligr. 68 de cuivre pour 100 grammes de matière sèche.

Le tableau suivant expose tous les chiffres :

	Eau %	Ma- tière sèche %	Cendres %	CUIVRE EN MILLIGR. POUR 100 GR.			Cuivre de la proportion %
				de matière fraîche	de matière sèche	de cendres	
Blé. . . .	12,14	87,86	1,55	0,6	0,68	38,7	
Farine à 74,3 %.	12,10	87,9	0,57	0,2	0,227	35	0,1486
Farine 3°. .	11,45	88,55	2,33	1,18	1,33	50,6	0,0151
Remoulages.	10,96	89,04	5,32	2,55	2,86	47,9	0,0890
Bâtards . .	9,90	90,10	4,68	1,6	1,77	34,1	0,0776
Recoupettes.	11,22	88,78	5,55	1,15	1,29	20,7	0,0372
Gros son . .	11,65	88,35	6,66	1,76	1,99	26	0,1825
Germes . .	10,56	89,44	5,64	4,82	5,38	85,4	

Tous ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenues par MM. Javillier et S. Imas pour le manganèse et le zinc et il est intéressant de mettre en parallèle les teneurs des 3 éléments.

	Mn en milligr. % gr. de matière sèche	Zinc en milligr. % gr. de matière sèche	Cu en milligr. % gr. de matière sèche
Grain de blé entier.	2,90	2,02	0,68
<i>Produits de mouture.</i>			
Farine à 74 %.	0,48	0,91	0,227
Farine 3 ^e	5,64	4,82	1,33
Remoulages	13,60	10,39	2,86
Bâtards	12,10	5,81	1,77
Recoupettes	9,40	3,24	1,29
Gros son	11,20	6,54	1,99
Germes isolés.	22,50	19,87	5,39

Ainsi, pour le cuivre, comme pour le manganèse et le zinc, c'est le germe qui a la teneur la plus élevée et ce fait seul indique les besoins de la plantule en ces éléments minéraux et l'importance physiologique de ces derniers. On observe du reste les mêmes différences en rapportant le cuivre trouvé pour cent de cendres.

La richesse en cuivre de la farine 3^e, des remoulages et des bâtards, etc., s'explique par la répartition du germe à la mouture.

A noter que les chiffres trouvés sont un peu supérieurs à ceux donnés par M. Harghe pour le son et le germe.

La répartition très inégale du cuivre dans les produits de la mouture n'a pas seulement un intérêt biologique, elle montre, comme l'écrivent Javillier et Imas, que « plus on augmente le taux d'extraction des farines, plus on accroit dans la ration alimentaire de l'homme la dose de ces infiniment petits chimiques, dont l'utilité, ou mieux la nécessité, pour l'accomplissement régulier des phénomènes biochimiques n'est plus aujourd'hui contestée ».

CHAPITRE IV

RECHERCHE DU CUIVRE DANS LES TISSUS DE L'HOMME A L'ÉTAT NORMAL

Dans les recherches suivantes je me suis proposé de montrer quelles conséquences ces doses de cuivre dans les aliments présentent au point de vue de la teneur en cuivre des tissus animaux. A vrai dire je n'ai étudié que les tissus humains en raison de l'intérêt plus immédiat de ce sujet.

On a vu dans la partie historique combien fut discutée la question de l'existence du cuivre dans l'organisme, existence non admise par certains auteurs et qui légitime de nouvelles recherches. La dose de cuivre ingérée quotidiennement par un adulte au régime mixte peut être évaluée à 15 ou 20 milligrammes en moyenne. Il eût été intéressant d'étudier le métabolisme du cuivre en soumettant pendant plusieurs jours un adulte à un régime de teneur exactement connu en cuivre et en recherchant les quantités de métal éliminées dans les feces, pour déterminer l'ordre de grandeur de la quantité réellement absorbée chaque jour ; mais dans l'impossibilité de connaître le volume exact et la dose de cuivre des sécrétions digestives, en particulier de la bile, ce problème est insoluble.

Nos recherches ont porté tout d'abord sur les différents tissus et organes d'un supplicié (homme de 20 ans) ensuite sur deux ou trois tissus (foie, sang, rate) (1) de fœtus, d'enfants

1. Ces tissus ont été prélevés à l'autopsie. Le sang, en partie coagulé, a été prélevé dans les veines et le cœur, mais il n'avait perdu qu'une quantité très réduite de sérum et malgré cette légère cause d'erreur nous l'avons

d'adultes et de vieillards non atteints de maladie aiguë ou chronique. J'ai recherché ensuite la répartition du cuivre dans le sang. Les résultats compris dans le tableau ci-dessous montrent que le cuivre a été trouvé dans tous les tissus et organes.

Chez le supplicié, la portion en milligrammes par kilogramme de matière fraîche va de 0,6 (sang) à 8 milligrammes (cheveux) mais les quantités calculées pour mille de matières sèches donnent l'ordre suivant (par quantités décroissantes).

foie
pancréas
cheveux
cerveau (subst. grise)
rate
cerveau (subst. blanche)
cervelet
os
muscle
sang
peau et tissu adipeux
sang
rein

D'autre part on constate que les teneurs du foie et du sang augmentent avec l'âge. Le foie d'un fœtus à terme a donné 2,2 de cuivre alors que les quantités trouvées chez deux vieillards ont été respectivement de 4,2 et 4,6. Pour le sang les chiffres vont de 0,4 à 0,8 et 0,9.

Il était intéressant de rechercher comment le cuivre est

considéré comme le sang total. Du reste les prélèvements étaient effectués dans les mêmes conditions et c'est pourquoi nous avons tenu à examiner dans tous les cas possibles le milieu vital pour établir une comparaison.

réparti dans le sang; est-il constituant des globules ou seulement en solution dans le plasma?

Pour répondre à cette question on a fait l'expérience suivante: 44 grammes de sang ont été prélevés par ponction veineuse chez un homme (hypertendu) et reçus dans 50 grammes d'une solution contenant : citrate de soude 5, NaCl 8, eau 1.000. Le mélange a été centrifugé, on a séparé le plasma et centrifugé de nouveau. Les 2 parties: globules et plasma ont été desséchés et on y a dosé le cuivre. Ces chiffres obtenus sont en (admettant les proportions de 450 gr. de globules pour 550 gr. de plasma).

450 globules.	. 0 mgr. 7	{ soit 0 mgr. 9 ‰ de sang total.
550 plasma .	. 0 mgr. 2	

Le cuivre existe donc localisé surtout dans les globules qui en contiennent environ trois fois plus que le plasma. La petite proportion de cuivre existant dans ce dernier est sans doute suffisante pour jouer un rôle dans les échanges. Ces chiffres sont à rapprocher de ceux obtenus pour le zinc par Delezenne mais pour le cuivre les différences sont moindres entre le plasma et les globules.

RECHERCHE DU CUIVRE DANS LES TISSUS HUMAINS À L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Les propriétés parasitotropes des sels de cuivre vis-à-vis des champignons inférieurs ont été reconnues depuis longtemps et utilisées en agronomie dans la lutte contre les maladies cryptogamiques avec des résultats évidents. Ces faits ont conduit certains auteurs à rechercher l'action du cuivre et de ses sels dans quelques maladies infectieuses, chez l'homme. Des résultats intéressants ont été obtenus sur le streptocoque, le staphylocoque; et le cuivre a pris place

	Poids frais	Poids sec	CUIVRE EN MILLIGRAMMES		
			% gr. mat. fraîche	% gr. mat. sèche	
<i>Supplicié, 20 ans.</i>	<i>Gr.</i>	<i>Gr.</i>			
Sang.	25	5,62	0,6	2,6	
Muscle	32	8,55	1,0	3,7	
Rein.	30	4,69	2,3	1,4	
Foie	35	8,41	3,6	15,0	
Bile	20	3,45	1,6	9,2	
Pancréas	26	6,62	2,8	11,3	
Rate	30	7,83	2	7,5	
Cerveau {	subst. grise. . .	35	5,89	1,3	7,7
	subst. blanche. .	25	7,53	2,5	8,3
Cervelet	25	5,02	1,4	7	
Os.	26	14,04	2,6	4,8	
Tissu adipeux	28	19,6	2,1	3,0	
Peau.	25	10,3	1,2	2,9	
Cheveux	20	17,6	8	9,1	
<i>Fœtus, 5 mois.</i>					
Foie	30	6,81	2	8,8	
<i>Fœtus, à terme.</i>					
Foie	30	6,84	2,2	9,6	
Sang	12	2,86	0,4	1,68	
<i>Adulte (femme), 32 ans.</i>					
Foie	30	7,27	3,4	14	
Sang.	22	5,19	0,6	2,5	
Rate.	26	6,76	2,2	8,4	
<i>Homme, 67 ans.</i>					
Foie	30	6,88	4,6	20,0	
Sang	25	5,96	0,9	3,7	
<i>Femme, 70 ans.</i>					
Foie	30	7,21	4,2	17,5	
Sang.	21	5,12	0,8	3,2	

dans la chimiothérapie de la lèpre et même de la tuberculose. Des observations avaient du reste signalé la rareté des maladies infectieuses chez les ouvriers travaillant les minerais de cuivre.

L'hypothèse du « Cancer, maladie parasitaire » a incité également quelques chercheurs à étudier l'action du cuivre dans cette affection. Les premiers essais de chimiothérapie anticancéreuse remontent à 1772 et 1777. Gerloch, puis Gamet se servirent de produits qui ne tardèrent pas à créer chez les sujets traités de graves intoxications. Beaucoup plus tard (1910) Gaube du Gers a préconisé le cuivre colloïdal, expérimenté par beaucoup d'auteurs avec des résultats inconstants.

Enfin tout récemment, Viguié a émis cette idée que le cancer était dû à une déficience de l'organisme en cuivre : « Le cuivre est un anticancéreux certain ; on comprend que l'imprégnation lente et continue de l'organisme telle que la permettaient autrefois les ustensiles de cuivre créait un terrain défavorable à l'évolution cancéreuse et assurait une immunité aujourd'hui disparue. La recrudescence actuelle du cancer vient de là. La prophylaxie rationnelle doit tendre à restituer à l'organisme le cuivre déficient. Pour le cancer déclaré, les doses de cuivre sont maintenues à la tolérance physiologique. »

J'ai pensé qu'il serait intéressant d'étudier les teneurs en cuivre des organismes cancéreux (1) et de les comparer à celles d'individus reconnus à l'autopsie indemnes de toute cancérisation. J'ai dosé également le cuivre dans les tissus d'individus atteints de diverses affections.

Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux ci-dessous et montrent qu'il n'existe pas de différences entre

1. Je remercie très sincèrement M. le Dr Guérin, du Laboratoire de Cancérologie, qui a bien voulu me faire adresser un certain nombre de prélèvements.

	Poids frais	Poids sec	CUIVRE EN MILLIGRAMMES	
			% mat. fraîche	% mat. sèche
<i>Homme, 50 ans.</i> Tuberculose pulmonaire.	<i>Gr.</i>	<i>Gr.</i>		
Sang.	20	4,65	0,7	3,00
Foie.	25	6,00	4,0	16,6
<i>Femme, 35 ans.</i> Bronchopneumonie.				
Sang.	25	5,74	0,6	2,6
Foie	25	6,06	3,8	15,7
Rate	25	6,42	2,4	9,3
<i>Homme, 52 ans.</i> Cirrhose avec ascite.				
Sang.	25	6,02	0,9	3,7
Foie	25	6,07	4,4	18,1
<i>Homme, 57 ans.</i> Foie cardiaque.				
Sang	20	4,55	0,8	3,7
Foie	25	5,95	4,1	17,2
<i>Homme, 59 ans.</i> Ramollissement cérébral.				
Sang	20	4,52	1,0	4,4
Foie	25	5,98	4,8	20,0
Cerveau (subst. grise) . . .	30	5,12	1,5	8,8
Cancer.				
<i>1. Homme, 64 ans.</i> Cancer primitif à la gorge avec envahissement du larynx.				
Sang	20	4,62	0,9	3,8
Foie	25	6,08	4,5	18,5
<i>2. Femme, 53 ans.</i> Cancer ovaire.				
Sang	20	4,56	0,7	3,07
Foie	25	6,12	4,0	16,3

l'état normal et l'état pathologique. Le cancer, en particulier, ne semble pas dû à une carence en cuivre.

	Poids frais	Poids sec	CUIVRE EN MILLIGRAMMES	
			‰ mat. fraîche	‰ mat. sèche
3. Homme, 58 ans. Epithélioma de l'anus.	Gr.	Gr.		
Sang	20	4,68	0,9	3,8
Foie	25	5,86	4,9	20,9
Homme, 42 ans. Cancer de l'estomac.				
Sang.	20	4,72	0,8	3,3
Foie	25	6,10	4,1	16,8
Homme, 52 ans. Cancer d'estomac et cancer secondaire du foie.				
Sang.	20	4,58	0,7	3,05
Foie (partie saine)	25	5,91	4,2	17,7
Femme, 60 ans. Cancer de l'utérus.				
Sang.	20	4,54	1,0	4,4
Foie	25	6,00	5,0	20,8
Homme, 54 ans. Cancer du pancréas.				
Sang.	20	4,47	0,7	3,1
Foie	25	5,98	4,3	17,9

Les teneurs sont pour le sang de 0 milligr. 6 à 1 milligramme pour 1.000 grammes de matière fraîche et de 2 milligr. 6 à 4,4 pour 1.000 grammes de matière sèche. Pour le foie les teneurs vont de 3,8 à 5 (pour 1.000 gr. de mat. fraîche) et de 15,7 à 20,9 (pour 1.000 gr. de mat. sèche).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Au début de ce travail, l'étude historique de la recherche du cuivre chez les êtres vivants nous a montré l'imperfection des méthodes suivies par beaucoup d'auteurs, les résultats contradictoires qui nous expliquent les discussions et les polémiques souvent passionnées suscitées par cette recherche.

A l'heure actuelle et malgré de nombreux travaux, la présence normale du cuivre dans les tissus humains est niée par certains.

Dans une recherche biologique du cuivre, le métal pouvant n'exister qu'en très faibles quantités, il faut craindre, même avec l'emploi de réactifs purs, d'une part l'apport accidentel du cuivre et d'autre part sa perte au cours du dosage. Nous nous expliquons maintenant par quel mécanisme le métal peut être apporté ou perdu et comment remédier, durant la destruction organique à ces causes d'erreur longtemps insoupçonnées.

Après avoir étudié les nombreuses réactions du cuivre et vérifié leurs limites de sensibilité, nous avons expérimenté deux méthodes : une pour les substances végétales, permettant de traiter une certaine quantité de produit, l'autre pour les tissus animaux ne nécessitant qu'une quantité relativement faible de substance.

Ces méthodes, vérifiées très exactes, et mettant à l'abri de toute introduction accidentelle comme de toute perte de cuivre donnent, il nous semble, un intérêt particulier aux chiffres que nous avons obtenus.

Dans les différentes substances végétales analysées (cin-

quante environ) le cuivre a été trouvé à des doses variant de 1 milligr. 1 à 17 milligr. 3 pour mille de matière fraîche, de 7 milligr. 7 à 54 milligr. 3 pour mille de matière sèche et de 8 milligr. 7 à 63 milligr. 6 pour cent de cendres. Les graines de légumineuses, les céréales, les fruits et surtout les fruits oléagineux ont les teneurs les plus élevées.

En recherchant la localisation du cuivre dans le grain de blé et dans les produits de la mouture on observe une répartition très inégale : Nous avons trouvé que la farine extraite à 74 %, est très pauvre tandis que le germe est extrêmement riche puisqu'il renferme 23,7 fois plus de cuivre que cette farine. Ce fait qui est à rapprocher de ceux observés pour le manganèse et le zinc indique les besoins de la plantule en cet élément minéral et l'importance physiologique de ce dernier.

Ainsi le cuivre est bien un élément normal des tissus végétaux, mais sa présence n'est pas accidentelle et répond à un besoin certain.

Dans les recherches suivantes, nous nous sommes proposé de montrer quelles conséquences ces doses de cuivre dans les aliments présentent au point de vue de la teneur en cuivre des tissus humains. Nos recherches ont porté sur les différents tissus et organes d'un supplicié de 20 ans, ensuite sur deux ou trois tissus (foie, sang, rate) de fœtus, d'enfants d'adultes et de vieillards, non atteints de maladie aiguë ou chronique. Le cuivre a toujours été décelé. Chez le supplicié la proportion a été de 0 milligr. 9 (sang) à 8 milligrammes (cheveux) pour 1000 de matière fraîche et de 1,4 (rein) à 15 milligrammes. (foie) pour 1000 de matière sèche.

D'autre part on constate que les teneurs du foie et du sang augmentent avec l'âge. Le foie d'un fœtus à terme a donné 2 milligr. 2 de cuivre alors que les quantités trouvées chez 2 vieillards ont été respectivement de 4,2 et 4,6 milligr.

Pour le sang, les chiffres vont de 0,4 à 0,8 et 0,9 milligr.

Nous avons recherché comment le cuivre est réparti dans le sang et trouvé qu'il est localisé surtout dans les globules qui contiennent environ 3 fois plus que le plasma. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus pour le zinc, mais pour le cuivre les différences sont moindres entre le plasma et les globules.

Enfin nous avons tenu à répondre à cette question : « Trouve-t-on dans certains états pathologiques et en particulier dans le cancer une déficiense de l'organisme en cuivre. » Pour cela nous avons recherché les teneurs en cuivre des organismes cancéreux et celles d'individus reconnus à l'autopsie indemnes de toute cancérisation.

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différences entre l'état normal et l'état pathologique. La prolifération cancéreuse, en particulier, ne semble pas due à une carence en cuivre.

Vu : le Président de la thèse,

GRIMBERT

Vu : le Doyen

RADAIS

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

A

- ALOY (J) et A. VALDIGUIÉ. — Sur des réactions très sensibles du cuivre et de certains phénols (hydraquinone et naphтол_x). *Bulletin soc. chim.*, 1922-31, 1176.
- ANDOUARD. — Le cuivre des vins provenant de vignes traitées par SO⁴Cu. *C. R. Ac. Sc.*, 104, 1887, p. 195.
- ASTON (B. C). — *The Chemistny of bush sickness*. Travaux de l'Institut de la Nouvelle-Zélande. Vol, 44, 1911.

B

- BACH (A). — La formaldoxime comme réactif pour déceler de très petites quantités de cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, 1899, 126, p. 363.
- BARSE. — Sur le cuivre et le plomb contenus dans le corps de l'homme hors le cas d'empoisonnement. *C. R. Ac. Sc.*, 1843, 2^e S., p. 303.
- BARSE, LAVAUX et FOLLIN. — Sur le cuivre naturellement contenu dans les organes de l'homme. *C. R. Ac. Sc.*, 1844, 2, 918.
- BAHEMAN et L. S. WELLS. — Le cuivre dans la flore des régions cuprifères. *Am. Chem. Soc.*, t. XXXIX, p. 811, 819, 4, 1917.
- BAUME et SALIGER. — *Arch. F. Thiertreick.*, 1897, (24) 80, 127.
- BAYER (A). — Séparation et dosage du cuivre au moyen du chlorhydrate d'hydroxylamine. *Zeit Anal. Ch.*, t. LI, p. 729, 12, 1912.
- BECHAMP (M). — Sur les métaux qui peuvent exister dans le sang ou les viscères et spécialement sur le cuivre

- physiologique. *Montpellier médical*, oct. 1859, et *Ann. hyg.*, 1860, p. 212.
- BERGERET et MAYENÇON. — Recherche du cuivre dans les humeurs et les tissus par la méthode électrolytique. *Journ. Anal. et physiol.*, 1874, p. 89.
- BERGERON et LHÔTE. — Sur la présence du cuivre dans l'organisme. *C. R. Ac. Sc.*, 1875, 80, 268.
- BERTRAND (G) et MOKRAGNATZ. — Sur une méthode permettant de séparer quantitativement d'un mélange complexe de très petites quantités de cuivre, Zinc, nickel, cobalt. *Bull. Soc. Ch.*, 1923, p. 1539.
- BERTRAND (G). — Le transport du cuivre à l'état gazeux et le cuivre carbonyle. *C. R. Ac. Sc.*, 1923, 177, p. 997, et *Bull. soc. chim.*, t. XXXV, 1924, p. 41.
- BERTRAND (G). — Les oxydases.
- BERTRAND (G) et O. Thomas. — Guide pour les manipulations de chimie biologique. Dunod, 1910.
- BERZELIUS. — Sur la présence d'oxyde de cuivre dans les sources sortant d'un terrain volcanique. *C. R. Ac. Sc.*, 1839, 2, p. 164.
- BILTZ et HÆDTKE. — Sur la précipitation du cuivre et du fer en analyse quantitative. *Zeit anorg. chem.*, t. LXVI, p. 426, 1910.
- BODANSKY (M). — Teneur du cerveau humain en zinc et en cuivre. *J. of. biol. chem.*, 48, 361, 1921.
- BODMER (R) et C. G. MOOR. — Sur le Cu dans les pois. *The Analyst.*, 1897, 22, 141.
- BOUCHARDAT. — *Annales d'hygiène.*, 1837, t. XVII, p. 358.
- BOUIS. — *Bulletin soc. chimique.*, 1872, 17, p. 482.
- BOUTIGNY (H). — Note sur une circonstance à observer dans les analyses qui ont pour but de démontrer la présence du cuivre. *Ann. hyg. publ. et med. leg.*, 1838, t. XX, p. 461.
- BURCO. — Sur l'action désinfectante et antiseptique du cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, 1882, 95, 862.

C

- Cancer.* — Le cancer de l'aluminium. *Quinzaine médical*, 1926, p. 152.
- CARLES (P.). — Antisepticité et innocuité des sels de cuivre. *J. de Pharm. et de Chim.*, 1887, 15, p. 497.
- CARLES (P.). — A propos du cuivre dans les tomates. *Revue scientifique*, 10, 17 mars, 1917, p. 183.
- CARPENTIER (G.). — La réaction de Kastle Meyer signalée par Sartory avec un certain nombre de sels métalliques est due vraisemblablement à l'impureté. Cuivre en quantités indécélables par les réactifs courants. *Union pharm.*, mai 1922, p. 228.
- Impureté cuivre et réactif de Kastle Meyer. *Union pharm.*, 1922, p. 228, et 257.
 - Le cuivre se fixe-t-il dans le sang. *Union pharm.*, 15 sept. 1924.
 - Sur la présence du cuivre en proportions infinitésimales dans certaines eaux minérales. *Union pharm.*, nov. 1925, mars 1926, avril 1926.
 - Nouvelles recherches concernant l'action du cuivre sur le réactif de Kastle Meyer. *Union pharm.*, 15 sept. 1922.
- CATTANEI (F. DE) et PLATTNER. — *Annali universali di Medicina*, avril 1839, et cités par Chevallier et Cottureau, 1849.
- CAZENEUVE (P.). — Sur la diphénylcarbozide, réactif très sensible de quelques composés métalliques, cuivre, etc..., *Bull. Soc. ch.*, 23, 1900, p. 701.
- CHANCEL. — Petit appareil pour dosage électrolytique. *Bull. Soc. chim.*, 1913, 43, p. 74.
- CHEVALIER (A.) et COTTEREAU (E.). — Essais historiques sur les métaux que l'on rencontre quelquefois dans les corps organisés. *Ann. hyg. publ.*, 1849, 41, p. 387.
- CHEVREUL. — *C. R. Ac. Sc.*, 30 avril 1832.
- Sur la présence du cuivre dans les êtres organisés. *C. R. Ac. Sc.*, 1868, 1-567.

- CLOÉZ. — Sur la présence normale du cuivre dans le sang des animaux sauvages herbivores *Bulletin. soc. chimique* 1877, 196.
- CLASSEN (A.) et REIS. — Dosages et séparations électrolytiques *Deutsch. chem. Gesell.*, t. XIV, p. 1622, in *b. s. ch.* 1082, 37, p. 183.
- COMMAILLE. — Note sur le cuivre normal des végétaux. *J. de pharm. et de chim.*, 315, 1863, p. 184.
- CORNEC (E.). — Etude spectrographique des cendres de plantes marines. *C. R. Ac. Sc.*, 168, 1919, p. 513.
- COUVREUR (G.) et RONGIER. — Sur les dérivés de l'hémocyanine. *C. R. Soc. Biologie.*, 1902, p. 1476.
- CRESTI. — Recherche du cuivre. *Deutsch. chemisch. Gesellschafft.*, 1878, t. X, p. 1099.
- CUGENT (M.). — Recherche du cuivre dans les huîtres. *Bull. soc. chim.*, 1913, 13, p. 74.
- CUNY. — Dosage manganométrique du cuivre. *J. de pharm. et de chim.*, 10, 1924, p. 240.
- Procédé de dosage de petites quantités de cuivre. *Journ. de pharm. et de chim.*, juin 1924, p. 556.
- CURRIE (A.-N.). — Méthode pour le dosage de petites quantités de cuivre dans les tissus. *Bioch. Journ.*, t. XVIII, p. 1224, 1924.

D

- DANGER et FLANDIN. — De l'empoisonnement par le cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, 1843, p. 155.
- Note additionnelle sur l'empoisonnement par le cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, 1844, 2, p. 644.
- DELEPINE (M.). — Recherche du cuivre et du fer par les thio-sulfocarbamates. *Bull. des sc. pharm.*, 1908, p. 378.
- DENIGÈS. — Recherche du cuivre par l'acide bromhydrique. *C. R. Ac. Sc.*, 1889, t. CVIII, p. 568, et *Traité de chim. anal.*, 1910, p. 72.
- DENIGÈS et SIMONOT. — Dosage colorimétrique du cuivre. *Bulletin soc. Ph^{ie} Bordeaux*, août à sept. 1914, in *Ann. chim. anal.*, 1915, p. 198.

- DENIGÈS. — Le cupferron et l' α nitroso β naphthol, réactifs généraux de groupes d'éléments, *Revue ch. anal.* in *Revue générale des Sc.*, 1921.
- DESCHAMPS. — Mémoire sur le cuivre physiologique. *Journ. de pharm. et de chim.*, 1848, p. 89.
- Note sur la présence normale du cuivre dans le sang de l'homme. *C. R. Ac. Sc.*, 1848, 2, 389, et *Journ. de pharm. et de chim.*, 1848, p. 410.
 - Sur la présence normale du cuivre dans le corps des animaux. *C. R. Ac. Sc.*, 1848, 1, 102.
- DESGREZ et MEUNIER. — Sur l'incinération des matières organiques en vue de l'analyse des éléments minéraux. *C. R. Ac. Sc.*, 1920, p. 179.
- DEVERGIE. — Du cuivre et du plomb qui se trouvent naturellement contenus dans les organes de l'homme. *C. R. Ac. Sc.*, 1844, 2, p. 917.
- DEVERGIE et HERVY (O). — Du cuivre et du plomb comme éléments des organes de l'homme et des animaux. *Annales d'hygiène et de méd. légale*, 1838, t. XX, p. 463.
- DHERÉ (CH.). — Dosage du cuivre dans les recherches biologiques. *C. R. Sc. biologie*, 1900, p. 456.
- Le cuivre hématique des invertébrés et la capacité respiratoire de l'hémocyanine. *C. R. Soc. biologie*, 1900, p. 458.
 - Action de la chaleur et de l'alcool sur l'hémocyanine. *C. R. soc. biol.*, 1903, p. 1012.
 - Quelques documents nouveaux concernant le cuivre hématique des vertébrés et la capacité respiratoire de l'hémocyanine. *C. R. soc. biol.*, 1902, p. 1161.
 - Recherches sur l'hémocyanine. *J. Phys. et patho. g.*, 1919, t. XVI, p. 985.
- DIEULAFAIT (L.). — Diffusion du cuivre dans les roches primordiales et les dépôts sédimentaires qui en procèdent. Conséquences. *C. R. Ac. Sc.*, 1879, 89, p. 453 et *Ann. Phy. Ch.*, 1879, 18, p. 349.
- L. DIEULAFAIT. — Sur la présence normale du cuivre dans les

plantes qui vivent sur les roches de la formation primordiale. *C. R. Ac. Sc.*, 1880-90, p. 703.

- Présence constante du cuivre dans les matériaux ramenés par les sondages des expéditions du Travailleur et du Talisman *C. R. Ac. Sc.*, 1885, 101, p. 1297.

DONNY. — Sur le cuivre contenu dans les farines de froment et dans les pains falsifiés par SO^4Cu . *C. R. Ac. Sc.*, 1858, 2, p. 562.

R. DUBOIS. — Sur le cuivre normal dans la série animale *C. R. Soc. biol.* 1900, p. 392.

DUCLAUX. — Sur le dosage de très petites quantités de cuivre et la présence de ce métal dans le cacao, *B. S. Ch.*, 1871, 16, p. 33.

F

FEIGL. — Sur un nouveau réactif et un nouveau procédé de détermination du cuivre. Le Cupron. *D. Ch. G.*, t. LVI, p. 2083, 10, 1923.

FLAUDIN. — Sur la non-existence du cuivre et de l'arsenic dans les eaux minérales ferrugineuses de Passy. *C. R. Ac. Sc.*, 1846, 2, 634.

E. FLEURENT et L. LÉVI. — Sur la présence du cuivre dans l'organisme. *Bull. soc. chim.*, 1920, 4^e S., n° 11, p. 440.

FONTÈS et THIVOLLE. — Microdosage molybdomanganimétrique du cuivre *Bull. soc. chim.*, avril 1923, p. 431 et juin 1923 et *Soc. chim. biol.*, déc. 1922.

- Microdosage du fer dans les tissus. Méthode de minéralisation. *Bull. soc. chim. biol.*, 1923.

FORCHAMMER. — Cité par Quinton : « L'eau de mer milieu organique ».

J.-B. FRANCK. — Système de Police méd., t. V, cité par Chevalier. *Ann. hyg., publ.*, 1821.

FRÉDÉRIC. — Cité par Quinton : « L'eau de mer milieu organique ».

- FREMY. — *Encyclopédie*, t. IV, p. 53. Analyse micro-chimique du Cu.
- FRERICHS. — Cité par Dausse: « Les remèdes galéniques », p. 454.
- GALIPPE. — Note sur la présence du cuivre dans le cacao et dans le chocolat, *C. R. Soc. biol.*, 1883, p. 245.
- Note sur la présence du cuivre dans les céréales, la farine, le pain et diverses autres substances alimentaires. *Revue d'hygiène*, 1883, p. 23 et p. 129.
- GALLARD. — Rapports au comité d'hygiène sur le reverdissage au cuivre des légumes conservés. *Journ. des connaissances médicales*, 1882 et 1883, p. 397.
- D^r. GALLIOT. — Le traitement du cancer. *Paris médical*, mars 1913, p. 372.
- GAUBE DU GERS. — Le traitement du cancer d'après Gaube du Gers. *Revue mod. de méd. et chirurgie*, sept.,-oct. 1916.
- A. GAUTIER. — Le cuivre et le plomb dans l'alimentation et l'industrie au point de vue de l'hygiène. Baillière.
- et P. CLAUSSMANN. — Sur une méthode nouvelle de destruction des tissus. *C. R. Ac. Sc.*, 165, 1917, p. 11.
- GORUP BESANEZ. — Chimie physiologique. Traduction Schlagenhaußen. Dunod, 1880.
- GRIFFITHS. — Sur la composition des cendres de quelques plantes médicinales. *C. R. Ac. Sc.*, 1900, 131, p. 422.
- GUENOT (1893). — Cité par Quinton: « L'eau de mer milieu organique ».
- B. GUÉRITHAULT. — Recherche et dosage de très petites quantités de cuivre chez les végétaux, *Bull. de Sc. pharm.* 1911.
- Sur la présence du cuivre dans les plantes et particulièrement dans les matières alimentaires d'origine végétale. *C. R. Ac. Sc.*, 1920.
- GUIBOURT. — *Bull. Ac. méd.*, 1846, p. 561. Discussion.

H

- T. HAHN et G. SEINBACH. — Sur une réaction particulière comme procédé de recherche et de détermination de traces de cuivre., *D. Ch. G.*, t. LV, p. 3070 10, 1922.
- J.-S. HARGUE. — L'importance de la présence du cuivre, manganèse et zinc dans les céréales, les graines et les aliments. *J. Am. Soc. agron.* 12, 368, 72, 1925. ext. *chemical abstracts* 1925, V, 19, p. 330.
- HARLESS. — Cité par Quinton: « L'eau de mer milieu organique ».
- W. HARTMANN. — Dosage colorimétrique du cuivre (*Zeit F. anal. chem.*, 67, 1925, p. 154. ext. *Ann. ch. Anal.*, 1925, t. VIII, p. 109.
- HENZE. — Sur la teneur en cuivre du foie des Céphalopodes. *Zeit phys. chem.*, t. XXXIII, p. 418, 31, 10, 1901.
- HIERS REYNAERT. — Cité par Chevalier et Cottureau, 1849, *Ann. hyg. publ.*
- F.-G. HOBART. — Le cuivre dans la noix vomique (*Pharm. Jonrn.*) 112 à 70, 1924. ext. *Chemical abstracts*, 1925, t. XIX p. 3350.
- HOLLARD et L. BERTIAUX. — Analyse des métaux par électrolyse. Dunod. 1919.
- HUTTNER. — Dosage colorimétrique du Co, Ni, fer et Cu, *Zeit anorg. chem.*, t. LXXXVI, 1914, p. 341.

I

- IMBERT (H. et R.) et PILGRAIN (P.) — La réaction de Schönbein appliquée à la micro-recherche de l'ion Cuivre. *Bulletin soc. chim.*, 1924, t. XXXV, p. 60 et *Bull. sc. pharm.*, 1924, p. 83.

J

- JAVILLIER (M.). — Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux. *Thèse Doctorat ès sciences*, 1908, Paris.

JAVILLIER (M.) et IMAS (S.). — Le Manganèse dans le grain de blé et dans les produits de la mouture. *Acad. agriculture de France*, 7 juillet 1926.

JAVILLIER (M.) ET IMAS (S.). — Le zinc dans le grain de blé et dans les produits de la mouture. *Acad. agriculture de France*, 7 juillet 1926.

JAVILLIER (M.) et GUÉRITHAULT. — Le cuivre dans le grain de blé et dans les produits de mouture. *Acad. agriculture France*, 1927, 19 janvier.

K

KLING et LASSIEUR. — *Revue de Chimie analytique. Chimie et Industrie*, sept. 1920, p. 329.

— Electroanalyse rapide. *Ann. Chim. Anal.*, 1922, p. 171.

E. KNECHT. — Précipitation du cuivre métallique par le sulfate de sesquioxyde de titane, *D. Ch. G.*, t. XLI, p. 498, 1908.

KOHN ABREST. — Destruction des matières organiques in *Conférence soc. chimique*, 1925.

L

LABAT. — *Gazette des Sciences médicales de Bordeaux*, 1908.

LAIT. — Revue « *Le lait* ». Le cuivre dans les produits de lacterie et sa dissolution dans le lait dans des conditions diverses, avril 1924, p. 297.

M^{lle} LAMBERT et BALTHAZARD. — Société de médecine légale, 24 nov. 1910.

LANGLAIS. — Du cuivre dans les végétaux et dans le corps de l'homme. *Bull. Ac. méd.*, 1847, t. XIII, p. 142.

LASAUSSÉ. — Sur le dosage du cuivre dans les conserves de légumes reverdis. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1923, p. 290.

LASSIEUR. — Electroanalyse. *Bulletin des sc. pharm.*, 1921, p. 309.

LAVOYE. — Application de la résorcine en analyse minérale qualitative. *Journ. de Pharm. de Belgique*, 1921, 3. N° 52, p. 889.

- LECOQ DE BOISBAUDRAN. — Dosage électrolytique du cuivre. *Bulletin, soc. chim.*, 3-1875, p. 340.
- LEHMANN (K. B.). — Étude hygiénique sur le cuivre. *Arch. f. hyg.*, 1895, 24, p. 83.
- Étude hygiénique sur le cuivre. *Arch. f. hyg.*, 1896, 27, p. 1-17.
- LEHMANN. (K. B.) — Étude hygiénique sur le cuivre. *Arch. f. hyg.*, 1897, 30, 250, 261.
- Étude hygiénique sur le cuivre. *Arch. f. hyg.*, 1898, 31, 279, 309.
- LENOBLE (de Lille). — Note sur une réaction des sels cuivriques, *Bulletin soc. chim.*, 1893, 9, p. 137.
- LIBERI (G.) CUSMANO (H.) MARSIGLIA (T.) et ZAY. (C.) — Présence du cuivre dans les tomates. *Bulletin international d'agriculture*, mai 1916.
- VON LIPPMANN (E.). — Sur la présence de quelques éléments rares dans les cendres de betteraves. *D. Ch. G.*, t. XXI, p. 3492, 1889.
- LOSSEN (W.). — Sur la recherche de petites quantités de cuivre dans l'économie. *Journ. für praktische chim.*, 1867, t. XCVI, p. 460.
- LOWE (W.-F.). — Sur la présence du cuivre dans les huîtres. *The analyst.*, 1897, 22, 86.
- LUCAS (M.). — Dosage colorimétrique du cuivre. *Bull. soc. chim.*, 1898, 19, p. 815.
- J. DE LUCCA. — Recherches chimiques sur les éléments minéraux contenus dans quelques plantes épiphytes du Jardin des Plantes et du Jardin du Luxembourg. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1862-42 p. 109
- LYLE (W.-G.) et CURTMANN (L.-Y.) et MARSHALL. (J.-T.-W.) — Nouvelle réaction du cuivre. *Ann. chem. soc.*, t. XXXVII, p. 147, 16, 1915.

M

- MAGNIN. — Destruction de la matière organique par le perhydrol. *J. de Pharm. et de Chim.*, 1925, t. I, p. 333.

- MALAGUTI DUROCHER et SARZEAUD. — Recherches sur la présence du Pb, du cuivre et de l'argent dans l'eau de mer. *Ann. de Chim. et de phys.*, 3^e S. 28, 129, 1850.
- MAQUENNE et DEMOUSSY. — Sur une réaction très sensible du cuivre. Application à l'analyse des cendres et des terres arables *C. R. Ac. Sc.*, 1919, 168, p. 489 et *Bull. soc. chim.*, 14, 3, 1919.
- Sur la richesse en cuivre des terres cultivées. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLIX, p. 937, 1919
 - Le cuivre dans la terre et les plantes. *Bull. soc. chim.* 27, p. 266, 1920.
 - Mode d'action favorable du cuivre sur la végétation *C. R. Ac. Sc.*, juin 1920.
 - Sur la distribution et la migration du cuivre dans les tissus des plantes vertes. *C. R. Ac. Sc.* 1920 t. CLXX, p. 87.
- MARGRAFF. — Œuvres chimiques. Berlin, 1768 t. XI, p. 179.
- MASSOL. — Présence du cuivre dans les dépôts des canalisations ou bassins réservoirs des eaux minérales. *Bull. Soc. chim.* 1909, 5, p. 471.
- MAYENÇON et BERGERET. — Recherche qualitative des métaux dans les tissus. *J. anat. et phys.*, 1873, p. 225.
- MEISSNER. — Sur la présence du cuivre dans les cendres des végétaux. Schveiger. Vol. 17, p. 340 et 436, 1817 ; in *Ann. phys. et ch.*, 4^e vol., p. 106.
- MELSSENS (M.). — De l'absence du cuivre et du plomb dans le sang. *Ann. de phys. et chim.*, 3^e s., 23, p. 358.
- MENKE (J.-B.). — L'Isatine réactif micro-chimique. *Recueil des trav. chimiques Pays-Bas*, t. XLII, p. 199, 2, 1923.
- MILLON (E.). — Sur la présence normale de plusieurs métaux dans le sang de l'homme et de l'analyse des sels fixes contenus dans ce liquide. *Ann. phys. et chim.*, 1843, 3^e s., t. XXIII, p. 722.
- Remarques sur la colique de cuivre et de plomb. *Bull. acad. méd.*, 1846, p. 561.

- MILLON (E.) et (A). COMMAILLE. — Dosage et équivalent du cuivre. *J. de Pharm. et de Chim.*, 1863, 44, p. 189.
- MOFFATT et (H.-S.) SPIRO. — *Chem. Zeit.*, t. XXXI, p. 639, 1907 ; in *Bull. soc. chim.*, 1907.
- MONIER (M.). — Recherches sur du sulfate de cuivre dans les aliments. *Journ. pharm. Anvers*, 66, ch, I, 1910, p. 281.

N

- NICHOLS (M.-L.) et (S.-R). COOPER. — Nouvelles réactions qualitatives du cuivre, du fer et du cobalt. *Am. chem. soc.*, t. XLVII, p. 1268, 5, 1925.

O

- ODLING (E.) et (A.) DUPRÉ. — Sur la présence du cuivre dans les tissus organiques. *Guys Hospital Reports*, oct., 1858, et *Bull. soc. chim.*, 1858-1859, 1, p. 180.
- OGIER. — Traité de toxicologie. Doin, éditeur, 1899.
- OGIER, KOHN ABREST. — Traité de toxicologie. Doin, éditeur, 1924.
- ORFILA. — Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal ou *Toxicologie générale*, t. I, 1^{re} partie, p. 238.
- Toxicologie générale, 2^e éd., 1843, p. 696.
 - Sur quelques points relatifs à l'empoisonnement produit par les préparations de Pb. Cu. As. Hg. *Bull. acad. méd.*, 1846, p. 746.

P

- PASSERINI. — Le cuivre dans le vin et le vinaigre. *Annali di chim. et di farm.*, 17, 59.
- PERETTI (P.). — Cité par Chevalier et Cottureau. *Ann. hyg. publ.*, 1849.
- PILGRAIN (P.). — Micro-dosage de l'In Cu et recherche du Cu dans diverses substances. *Bull. Ph. Sud-Est*, n° 20, août 1925.

- PLOCKER. — Dosage du cuivre dans la gélatine. *Zeits, f. anal. chem.*, 1920, p. 399.
- POIROT (G.). — Sur la recherche du cuivre dans l'eau distillée. *Journ. de pharm. et de chim.*, 1924, 7^e S., t. XXX, p. 393.
- POULENC. — Brochure sur le cupferron, 1921.
- POZZI-ESCOT. — Recherche micro-chimique du cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, 8 janvier 1900.
- Emploi en micro-chimie de quelques réactions de précipitation. *Bull. Soc. chim.*, 9, 1911, p. 22.
- PREGI. — La micro-analyse quantitative. Traduction par Velter. Les Presses universitaires de France, 1922.
- PRITZ (W.-B.) GUILLAUDEN et WITTIROW. — Recherches de traces de cuivre. *Am. chem. Soc.*, t. XXXV, p. 168, 2, 1913.
- PYRIKI. — Dosage colorimétrique de petites quantités de plomb et de cuivre dans l'eau de boisson. *Zeit. anal. chem.*, t. LXIV, p. 325, 1924 ; in *Soc. chem.*, 1925, t. XXXVIII, p. 172.

Q

- QUANTIN. — Sur la réduction du SO^4Cu pendant la fermentation du vin. *C. R. Ac. Sc.*, 1886, 103, p. 888.

R

- RAOULT et BRETON (F.). — Sur la présence ordinaire du cuivre et du zinc dans le corps de l'homme. *C. R. Ac. Sc.*, 1877, 85, 40.
- REBELLO et BENEDICENTE. — L'hématoxyline, réactif de l'ion Cu (arch. di farmacologia sperimentale, 24, n°2, p. 50, in *Bull. Sciences pharm.*, mars 1919.
- RICARDO-MONTEQUI. — Le mercuro-sulfocyanate cuivrique zincique et ses applications analytiques. *Bull. Soc. pharm.*, Bordeaux, 2, 1923, p. 76.
- ROBIN. — (Travaux du Labor. municipal de Paris), cité par Kling et Lassieur.

ROSE (W.-C.) et BODANSKY. — Études biochimiques sur les organismes marins. L'existence du cuivre. *Journ. biol. chem.*, 1920, t. XLIV, n° 1, 99-112.

ROSSIGNON. — Sur le cuivre contenu dans les tissus organisés d'un grand nombre de végétaux et d'animaux. *C. R. Ac. Sc.*, 1843, 17, p. 514.

RUTTERFORD. — Le cuivre dans la noix vomique. *Pharm. journ.*, London, 1902, 14, 166, p. 343.

S

SABATIER (P.). — Sur une réaction très sensible des composés cuivriques *Bull. soc. chim.* 1894, 11, p. 683.

M. SARZEAU. — Sur la présence du cuivre dans les végétaux et dans le sang. *J. de Ph. et des sciences acc.*, 1830, p. 105.

— sur le cuivre dans les matières organiques. *J. de Pharm. et des sc. acc.*, 1832, p. 653.

SCHEKINGA. — Une réaction sensible pour le cuivre et le brome (Pharm. Weklad) t. LXII, p. 173, 1925, d'après *Chemical abstracts*, t. XIX, p. 1388, 1925.

SCHMIDT (C.-L.). — Effets de l'alimentation par des légumes contenant du cuivre. *Am. Chem. Soc.*, t. XXXVI, p. 132, 1, 1914.

SCHROOL (N.). — Contribution à l'analyse microchimique. *Zeit. anal. ch.*, t. XLVII, p. 729, 1908.

SEVERY (H.-W.). — La présence du zinc et du cuivre dans les animaux marins. *J. biol. chem.*, t. LV, p. 79, 1, 1923.

SPACU (G.). — Une nouvelle réaction très sensible pour le cuivre. Le sulfocyanogène et la pyridnie. *Bull. soc. sc. cluj.* t. I, p. 284, 1922, in *Bull. soc. chem. biol.* 1923, p. 189.

— Deux nouvelles réactions pour la caractérisation du cuivre. *Zeit. anal. Ch.*, t. LXVII, p. 31, 1925, in *Bull. soc. ch.*, déc. 1925.

SUPPLEE ET BELLIS (R.). — La teneur en cuivre du lait de vache. *Journ. Dairy. sc.*, 1922 V. 455, 467 ext. ann. hyg. 1923, p. 273.

- SUPPLEE ET BELLIS. — Le cuivre comme constituant du lait de femme et de vache. Son absorption et son excrétion chez l'enfant. *Journ. biol. chem.* Baltimore, 1923, ext. B. S. Pharm., juillet 1924, p. 424.

T

- TASSILLY. — Dosage du cuivre dans les conserves alimentaires à l'aide du spectrophotomètre. *Bull. soc. chim.* 1913, 13, p. 72.
- TAVERNE. The content of copper and zinc in normal and carcinomatous tissues (quantité de cuivre et zinc contenue dans les tissus normaux et carcinomateux) *Nederland Tijdschr Genes Kunde* 67, 1, 2810, 2, (1923). Ext. *chemical. abstracts* V. 18, 1924, p. 1701.
- TCHOUGEEF (L.-A.). — Sur quelques complexes de la série des dioximes *J. soc. phys. et ch.*, t. XLIV, p. 1466, 12, 1910.
- THOMAS (P.) ET CARPENTIER (G.). — Un réactif très sensible du cuivre. La phénolphthaline alcalinisée *C. R.*, 1921, 173, p. 1082.
- ED TISZA. — La teneur en cuivre des coques de cacao. *Schw. Wochench. f. ch. und. Ph.*, 45, 1907, p. 526.

U

- ULER (G. L.). — Sur la présence du cuivre dans la chair des animaux et dans les plantes. *Zeitschrift der Hamburg. corresp.*, 1865, p. 277.
- UHLENHUTH. — Nouveau réactif du cuivre. *Chem. Zeit.* 34, p. 887, 1910.

V

- VALLIN (E.). — Cuivre et choléra, *revue d'hygiène*, 1883, p. 705.
- VAN DEL BERGHE. — *Journ. des comm. médicales*, 1882 et cité par Galippe, 1883.
- VAN ITALLIE ET VAN ECK. — Sur la présence des métaux dans le foie de l'homme. *Archiv. der Pharm.*, 1913, t. CCLI, p. 50, in *bull. soc. chim.*, 1913-14, p. 715.

- VEDRÆDI. — Le cuivre comme élément des terrains sablonneux et des végétaux. *Biedermanns centralblatt f. agriculturchem*, 23, 776, 1896.
- Le cuivre comme élément constitutif des végétaux. *Chem. Zeit.*, 20, 1896, n° 40, p. 399.
- VIGNON (LÉO) ET BARRILLOT. — Dosage du cuivre et du mercure dans les raisins, vins, lies, marcs. *C. R. Ac. Sc.*, 1899-128, p. 613.
- VIGUIER (Dr). — Un mot en faveur du cuivre. La prophylaxie du cancer. *Presse médicale*, 30 mai 1923, p. 899.
- WACKENRODER. — Cité par Lehmann, 1898.
- WALCHNER. — Observations sur le cuivre et l'arsenic qui prouvent que ces deux métaux sont répandus partout. *C. R. Ac. Sc.*, 1846, 2, p. 612.
- WEHMER. — Die Pflanzenstoffe, 1911.
- WILLARD (J.-T.). — Existence du cuivre dans les huîtres. *Am. Soc. Chem*, t. 30, p. 902, 1908.
- WILLING. — Cité par Quinton « L'eau de mer milieu organique ».
- WITE (Ch.-P.). — Haute teneur en cuivre des tumeurs dégénératives. *The Lancet*, 1921, p. 701, ext. *Chem. abstracts*, V. 16, 1922, p. 119.
- WITHROW (J.-R.). — Influence de la température sur la précipitation électrolytique du cuivre en présence de NO^3H . (*Am chem. Soc.*, t. XXX, p. 381-3, 1908).

Y

- YAGI. — Répartition du cuivre dans l'organisme animal. *Pharmac. inst. univ. kyoto. Arch. int. de Pharmacol.*, 20-51-6, ext. *Chem. abstracts*, 1919, V. 13 n° 14, p. 1761.

Z

- ZELINSKI. — Métallisation des organismes par le cuivre. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLXXVII, p. 1041, 11, 1923.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	9
CHAPITRE I	
§ 1. — Historique de la recherche du cuivre chez les animaux et les végétaux	17
§ 2. — Critique des méthodes employées	56
CHAPITRE II	
§ 1. — Les réactions analytiques du cuivre. Leurs limites de sensibilité	61
§ 2. — Méthode de recherche et de dosage employée au cours de ce travail pour les substances végétales . .	87
§ 3. — Méthode utilisée pour les tissus animaux. . .	93
CHAPITRE III	
Application aux végétaux et à quelques aliments d'origine animale. Tableaux des chiffres trouvés . . .	96
Répartition du cuivre dans le grain de blé et dans les produits de la mouture.	100
CHAPITRE IV	
Recherche du cuivre dans les tissus de l'homme à l'état normal et à l'état pathologique	104
CONCLUSIONS	111
BIBLIOGRAPHIE	114

